

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 11 月 7 日 (07.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/088107 A1

(51) 国際特許分類: C07D 401/04,  
401/14, 403/04, 409/14, 413/04, 471/04, C07F 5/02, A61K  
31/4155, 31/4184, 31/423, 31/437, 31/4439, 31/4725,  
31/496, 31/517, 31/5377, 31/5415, 31/551, A61P 1/04,  
3/04, 11/00, 17/00, 31/04, 31/12, 31/18, 33/00, 35/00,  
35/02, 37/02, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04156

(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 25 日 (25.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-129959 2001 年 4 月 26 日 (26.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東  
京都 文京区 小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉田 一  
郎 (YOSHIDA, Ichiro) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県  
つくば市 天久保 1-1 0-1 2 グランドヒルズ  
つくば 番館 2 0 1 号 Ibaraki (JP). 米田 直樹  
(YONEDA, Naoki) [JP/JP]; 〒305-0032 茨城県 つく  
ば市 竹園 1-9 0 6-3 0 6 Ibaraki (JP). 大橋 芳章  
(OHASHI, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つく  
ば市 観音台 1-3 5-1 9 ルミナス観音台 番館  
5 0 2 号 Ibaraki (JP). 鈴木 秋一 (SUZUKI, Shuichi)

[JP/JP]; 〒300-1222 茨城県 牛久市 南 7-4 4-1 7  
Ibaraki (JP). 宮本 光明 (MIYAMOTO, Mitsuaki) [JP/JP];  
〒302-0811 茨城県 土浦市 上高津 1 6 1 0-1 0  
Ibaraki (JP). 宮崎 太 (MIYAZAKI, Futoshi) [JP/JP]; 〒  
305-0061 茨城県 つくば市 稲荷前 9-7 つくばね第二  
寮 3 0 2 号 Ibaraki (JP). 瀬下 秀則 (SESHIMO, Hide-  
nori) [JP/JP]; 〒335-0021 埼玉県 戸田市 新曽 1 8 1-1  
フレンドリー春大路 1 0 7 号 Saitama (JP). 鎌田 淳一  
(KAMATA, Junichi) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県 つくば  
市 天久保 2-2 3-5 メゾン学園 3 0 6 Ibaraki (JP).  
高瀬 保孝 (TAKASE, Yasutaka) [JP/JP]; 〒300-0312 茨  
城県 稲敷郡 阿見町 南平台 1-1 4-1 5 Ibaraki (JP).  
白戸 学 (SHIRATO, Manabu) [JP/JP]; 〒300-3261 茨城  
県 つくば市 花畑 1-8-5 3 Ibaraki (JP). 下窪 大哉  
(SHIMOKUBO, Daiya) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県 つ  
くば市 稲荷前 9-7 つくばね第二寮 1 1 1 号 Ibaraki  
(JP). 佐久間 義範 (SAKUMA, Yoshinori) [JP/JP]; 〒  
300-0837 茨城県 土浦市 右羽 2 5-3 Ibaraki (JP). 横  
浜 廣光 (YOKOHAMA, Hiromitsu) [JP/JP]; 〒302-0127  
茨城県 守谷市 松ヶ丘 3-1-1 4 Ibaraki (JP).

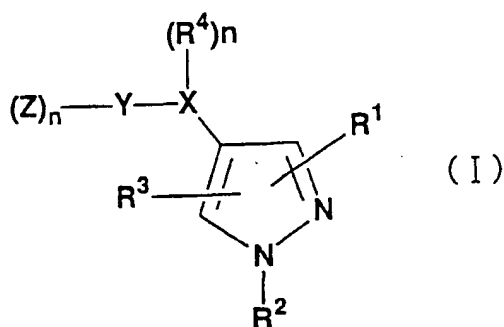
(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-  
0007 東京都 中央区 日本橋浜町 2-1 7-8 浜町花長  
ビル 6 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: NITROGENOUS FUSED-RING COMPOUND HAVING PYRAZOLYL GROUP AS SUBSTITUENT AND MEDIC-  
INAL COMPOSITION THEREOF

(54) 発明の名称: ピラゾリル基を置換基として有する含窒素縮合環化合物およびその医薬組成物



(57) Abstract: A compound having excellent inhibitory activity against STAT 6. It is a compound represented by the following general formula (I), a salt thereof, or a hydrate of either. (I) In the formula, X represents a nitrogenous fused aromatic heterocyclic group, e.g., imidazo[1,2-a]pyridine, and has (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> as a substituent; Y represents C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, etc.; n in (Z)<sub>n</sub> is an integer of 0 to 3 and Z's each independently represents (1) hydrogen, (2) amino, etc.; R<sup>1</sup> represents (1) hydrogen, (2) halogeno, etc.; R<sup>2</sup> represents hydrogen or a protective group; and R<sup>3</sup> represents hydrogen, halogeno, etc.

[続葉有]

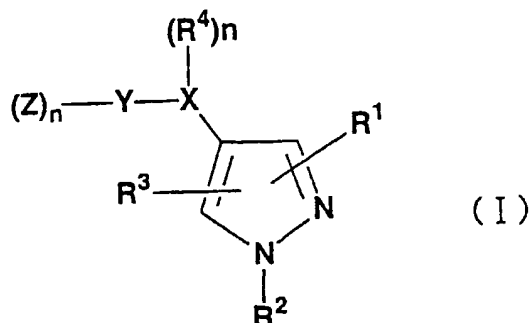
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、優れた S T A T 6 活性化阻害作用を有する化合物及びその医薬組成物を提供する。詳しくは、下記一般式 (I) で表される化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物を提供する。



式中、X はイミダゾ [1, 2-a] ピリジンなどの含窒素縮合芳香複素環基を示し、 $(R^4)_n$  を置換基として有する；Y は、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基等を示す； $(Z)_n$  は、n は 0-3 の整数であり、Z は各々独立して (1) 水素原子、(2) アミノ基等を、 $R^1$  は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子等を、 $R^2$  は、水素原子、保護基を示す； $R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子等を示す。

## 明細書

ピラゾリル基を置換基として有する含窒素縮合環化合物およびその医薬組成物

## 技術分野

本発明は、STAT6活性化阻害作用を有する新規な含窒素縮合環化合物に関する。

## 従来技術

アレルギー性疾患（例えば気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、等）の発症率は先進国を中心に増加の一途をたどっており、社会的に重要な問題となっている。近年の精力的な研究によって、免疫担当細胞が引き起こすアレルギー性炎症がアレルギー性疾患の基礎的な病態になっていると認識されている。免疫系のバランス・恒常性において中心的な役割をはたしているのは、ヘルパーT細胞とよばれるリンパ球で、分泌されるサイトカインのパターンによってヘルパーI型T細胞（Th1）とヘルパーII型T細胞（Th2）とに分類される（Mosmann et al., J. Immunol. 136: 2348, 1986）。Th1細胞は細胞性免疫応答に関与することが知られ、Th2細胞はインターロイキン（IL）-4、IL-5、IL-10、IL-13などのサイトカインを産生し、体液性免疫応答を賦活することが知られている。気管支喘息、アトピー性皮膚炎、等のアレルギー性疾患の患者におけるTh1とTh2のバランスは、多くの場合、Th2優位に傾いていると報告されている。Th2から分泌されるIL-5、IL-3、等のサイトカインは、好酸球に作用してその浸潤を促すことから、Th2優位は、即時型アレルギー反応だけでなく、遅延型アレルギー反応を引き起こす原因の一つと捉えられている。

一方、アレルギー疾患の多くは、IgE依存性アレルギーである。疫学的には、喘息やアトピー性皮膚炎、等の疾患と、血清総IgEレベルや抗原特異的なIgE抗体レベルとの間には明確な相関が知られている。アレルゲンの感作によってB細胞で生産された抗原特異的IgEは、マスト細胞上の高親和性IgEレセプターに

結合し、再度アレルゲンにさらされると、アレルゲンとIgEとの結合が引き金となって、マスト細胞が脱顆粒をおこし、即時型アレルギー疾患が引き起こされると考えられている。IgE抗体を産生するB細胞の活性化、B細胞クラススイッチ、マスト細胞の増殖やヒスタミンの分泌促進において中心的役割を担うのはIL-4とIL-13、つまり、Th2細胞から産生されるサイトカインである。また、Th2細胞自身の活性化においても該Th2タイプサイトカインが中心的な役割を担っているとされており、例えばIL-4は、末梢ナイーブT細胞からTh2への分化に作用し、Th2優位の状態を形成し、Th2自身もIL-4、IL-13の分泌によって免疫反応を引き起こすと報告されている。このように、気管支喘息におけるアレルギー性炎症には、Th2細胞とIgE抗体とが密接に関与し、なかでもTh2細胞はアレルギー反応を制御する細胞として注目されている。

現在、臨床における気管支喘息の治療においては、吸入ステロイドがベース薬として使用されつつあるが、病状のコントロールに経口ステロイドの使用を余儀なくされる場合や呼吸機能不十分のため吸入製剤が不適当な場合もある。一方で、ステロイドには副作用問題があって、抵抗力の弱い小児や老人への投与には慎重にならざるをえないし、経口ステロイドの場合でもコントロール困難なステロイド抵抗性の患者も存在する。また、アトピー性皮膚炎の治療においてもステロイドが多用されているが、副作用の問題から長期間の投与に慎重にならざるを得ない。

STAT (signal transduction and activation of transcription) タンパク質は、サイトカインレセプターからの情報を核内に伝達するSH2 (Src Homology 2) 領域含有細胞内タンパク質で (Darnell J. et al., Science, 264, 1415-1421 (1994))、それ自身が転写因子として機能する。STATタンパク質のうち、STAT6はIL-4とIL-13のシグナルを伝達する重要な転写因子として知られており (Quelle F W et al., Mol. Cell Biol., 15, 3336 (1995))、IL-4やIL-13の作用を無効にするためには、STAT6を介するシグナル伝達経路の遮断が極めて有効であると考えられている。例えば、STAT6を抑制すると、IgEレセプターのup-regulationが阻害されるとの報告がある (Izuhara K., J. Biol. Chem. 271, 619 (1996))。また、STAT6ノックアウト



トマウスでは、抗原感作による好酸球浸潤を伴う気道炎症と気道過敏性の増加が全く認められないとの報告がある (Arimoto, T et al., J. Exp. Med., 187, 16537, 1998; Kuperman D et al., J. Exp. Med., 187, 939, 1998)。従って、STAT 6の活性化阻害作用を有する化合物は、アレルギー性疾患（例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、等）の発症・悪化にかかわる複雑な連鎖を多面的に断ち切り、アレルギー性疾患の治療や予防に有用であると期待することができる。特に、気管支喘息の治療におけるSTAT 6活性化阻害剤の使用は、IL-4とIL-13のシグナル遮断に基づいて、IgE抗体産生の抑制作用や抗炎症作用など様々な作用を示すと期待され、アトピー型から感染型まで幅広い症例に対して効果を発揮するだけでなく、ステロイド抵抗性患者における新たな治療法を提供すると期待される。また、STAT 6活性化阻害剤は、免疫系のバランス・調節にも作用することから、自己免疫疾患、種々の感染症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、悪性腫瘍などの予防や治療においても有用であると期待することができる。

(1) STATタンパク質、特にSTAT 6に関しては、例えば以下の報告がある。

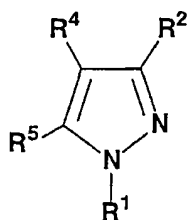
- 1) STAT蛋白の機能ドメインに選択的な抗体 (WO 96/20954) ;
- 2) 細胞におけるレセプター/チロシンリン酸化酵素-STAT経路を変更することを含む、細胞成長・細胞接着・アポトーシス・細胞死、等の速度および/又は量を刺激する方法 (WO 98/41090) ;
- 3) ヒトSTAT 5 SH2領域と結合する結合親和力より50倍以上高い結合親和力でヒトSTAT 6 SH2領域と結合する等、STAT 6 SH2領域に対し特異性を有する化合物を患者に治療上有効量投与することを特徴とする、患者におけるアレルギー反応の治療方法 (WO 97/02023)。また、

(2) STAT 6活性化阻害作用を有する化合物に関しては、例えば 1) 特開平10-175964号、2) 特開平10-175965号、3) 特開平11-106340号、4) 特開平11-116481号、5) 特開2000-229959号、等の報告がある。しかしながら、いずれにおいてもピラゾール化合物に関する報告はなさ

れていない。

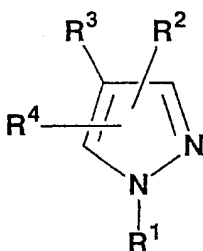
一方、(3) ピラゾール誘導体としては、例えば以下のような報告がある。

1) 式



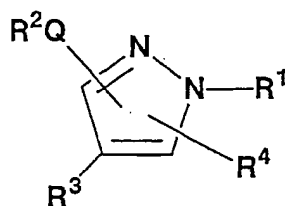
〔式中、 $R^1$ はヒドリド、アルキル、アルケニル、等から選ばれる基； $R^2$ および $R^3$ はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロサイクロから独立に選ばれる基で、一方はアルキルスルホニル基等で置換されている； $R^4$ はヒドリド、アルキル、ハロアルキル、シアノ、アシル、アルコキシ等から選ばれる基を示す。〕で表わされる化合物又はその薬理学的に許容される塩（WO 96/03385）；

2) 式



〔式中、 $R^1$ はヒドリド、アルキル、アルケニル、等から選ばれる基； $R^2$ はヒドリド、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、等から選ばれる基； $R^3$ はピリジニル、ピリミジニル、キノリル、プリニル基等から選ばれる基； $R^4$ はヒドリド、アルキル、アルケニル等から選ばれる基を示す。〕で表わされる化合物又はその薬理学的に許容される塩（WO 98/52940）；

3) 式



〔式中、 $R^1$ はヒドリド、アルキル、シクロアルキル、等から選ばれる基； $Q$ はオキシ、チオ、アルキレン、アルケニレン、等から選ばれる基； $R^2$ はハロ、アルキル等で置換されていてもよいアリール基； $R^3$ はハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、等から選ばれる基で置換されていてもよいヘテロアリール基； $R^4$ はヒドリド、アルキル、アリール等から選ばれる基を示す。〕で表わされる化合物又はその薬理的に許容される塩（WO 98/52941）；

4) WO 00/31063；5) WO 00/39116；6) WO 00/75131；7) 特開平 8-183787号である。

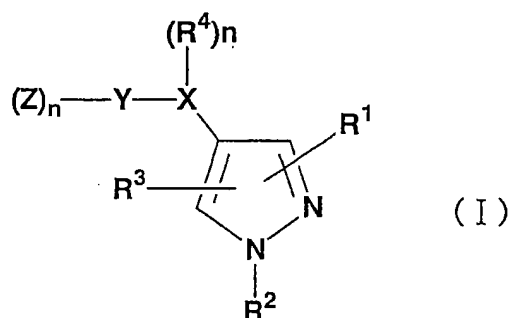
しかしながら、いずれのピラゾール誘導体についても STAT6 との関連について記載も示唆も全くなされていない。また、ピラゾール環の 4 位に含窒素複芳香族複素環基が結合し更に該芳香族基がシクロアルキル基、芳香族基又は非芳香族複素環式基など環状基で置換されている化合物については全く記載がない。

STAT6 活性化阻害作用を有する化合物は、IL-4 と IL-13 のシグナルを遮断することにより IgE 抗体産生抑制、抗炎症作用、等の多彩な作用を示すと期待することができる。また、STAT6 活性化阻害作用を有する化合物によって、アトピー型から感染型まで幅広い疾患の予防・治療が可能になるだけでなく、副作用のおそれのあるステロイドの減量を可能にし、ステロイド抵抗性患者に対する新たな治療法も提供することができる。従って、ステロイド剤など従来のアレルギー性疾患治療薬にかわる薬剤として、STAT6 活性化阻害作用を有する化合物の提供が切望されているが、優れた STAT6 活性化阻害作用を有し、且つ、医薬として、十分な薬理活性、安全性、体内動態を有し臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。

発明の開示

以上の現状を鑑みて、本発明者らは、より優れたSTAT6活性化阻害作用を有する化合物及びその医薬組成物の提供を目的として鋭意検討を行った結果、新規な構造を有する「ピラゾリル基を置換基として有する含窒素縮合環化合物およびその医薬組成物」が優れたSTAT6活性化阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

本発明は、1) 一般式(I)



〔式中、Xは含窒素縮合芳香族複素環基を示し $(R^4)_n$ を置換基として有する。 $n$ は、0、1、2又は3であり、 $n$ 個の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルファニル基、カルバモイル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ヘテロアリロキシ基、フェニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又はヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を示し、Xを構成する原子に結合する；

Yは、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、5ないし14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5ないし14員芳香族複素環式基、ベンゼン環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基、又は、5ないし6員芳香族複素環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基を示す。

$(Z)_n$ は、Yに結合した $n$ 個のZを示す。 $n$ は0、1、2又は3であり、Zは、

各々独立して、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)ハロゲン原子、(4)水酸基、(5)ニトロ基、(6)シアノ基、(7)アジド基、(8)ホルミル基、(9)ヒドロキシアミノ基、(10)スルファモイル基、(11)グアノジノ基、(12)オキソ基、(13) $C_{2-6}$ アルケニル基、(14) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(15) $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシアミノ基、(16)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(17)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(18)式 $-M^1-M^2-M^3$  (式中の $M^1$ および $M^2$ は、それぞれ、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CHR^5CHR^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^5=CR^6-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-SO(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-CO(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^7-$ 、 $-CONR^7CHR^8-$ 、 $-CONR^7-CR^5R^6-$ 、 $-CONR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$ 〔前記式中の $n$ および $m$ は各々独立して0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、(19)それぞれ置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(b) $C_{3-14}$ シクロアルキル基、(c) $C_{4-14}$ シクロアルケニル基、(d)5ないし14員芳香族複素環式基、もしくは(e)4ないし14員非芳香族複素環式基から選ばれる基を、

$M^3$ は(i)水素原子、(ii)オキソ基、(iii)ハロゲン原子、(iv)水酸基、(v)アミノ基、(vi)シアノ基、(vii)ニトロ基、(viii)アジド基、(vii)シアノ基、(x)カルボキシル基、(xi) $C_{1-6}$ アルキル基、(xii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(xiii)水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(xiv) $C_{2-6}$ アルケニル基、(xv) $C_{2-6}$ アルキニル基、(xvi)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(xvii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、(xviii) $-OR^7$ 、(xiv) $-NR^7R^8$ 、(xx) $-NR^7COR^8$ 、(xxi) $-COR^7$ 、(xxii) $-CONR^7R^8$ 、(xxiii) $-SOR^7$ 、(xxiv) $-SO_2R^7$ 、(xxv) $-NR^7SO_2R^8$ 、(xxvi) $-SO_2NR^7R^8$ 、(xxvii)メチレンジオキシ基又は、(xxviii)エチレンジオキシ基、または、(xxiv)それぞれ置換基群Qから選ばれる4個までの

基で置換されていてもよい (a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、(f) フェノキシ基、(g) ヘテロアリロキシ基、(h)  $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基から選ばれる基を示す。) から選ばれる基を示し、各々、環式基Yを構成する原子に結合する。

尚、上記の置換基群Qは、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基を示す。；

$R^1$ は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトロ基、(5)シアノ基、(6)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基またはシアノ基で置換された $C_{2-6}$ アルキル基、(8) $C_{2-6}$ アルケニル基、又は(9)式 $-L^1-L^2-L^3$  (式中、1)  $L^1$ は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CONR^8-$  [前記式中のnおよびmは0, 1, 2又は3を、示す。]、又は、置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b) $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c)5ないし14員非芳香族複素環式基、(d) $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もしくは(e)5ないし14員芳香族複素環式基、を示し、；

2) $L^2$ は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CO-$ 、-

$\text{NR}^7\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}^7\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{CONR}^8-$ 、 $-\text{NR}^7\text{CSNR}^8-$ 〔前記式中の $n$ および $m$ は0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、置換基群 $Q$ から選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a)  $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $\text{C}_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もしくは(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、を示し、;

3)  $\text{L}^3$ は(i) 水素原子、(ii) オキシ基、(iii) ハロゲン原子、(iv) 水酸基、(v) アミノ基、(vi) シアノ基、(vii) ニトロ基、(viii) アジド基、(viii) シアノ基、(x) カルボキシル基、(xi)  $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、(xii) ハロゲン化 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、(xiii) 水酸基又はシアノ基で置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、(xiv)  $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、(xv)  $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、(xvi) ハロゲン化 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、(xvii) ハロゲン化 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、(xviii)  $-\text{OR}^7$ 、(xiv)  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、(xx)  $-\text{NR}^7\text{COR}^8$ 、(xxi)  $-\text{COR}^7$ 、(xxii)  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、(xxiii)  $-\text{SOR}^7$ 、(xxiv)  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、(xxv)  $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、(xxvi)  $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、(xxvii) メチレンジオキシ基又は、(xxviii) エチレンジオキシ基、または、(xxiv) それぞれ置換基群 $Q$ から選ばれる4個までの基で置換されていてもよい (a)  $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $\text{C}_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、(f) フェノキシ基、(g) ヘテロアリロキシ基、(h)  $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す) で表わされる基を示す;

$\text{R}^2$ は、水素原子、又はピラゾール窒素の保護基を示す;

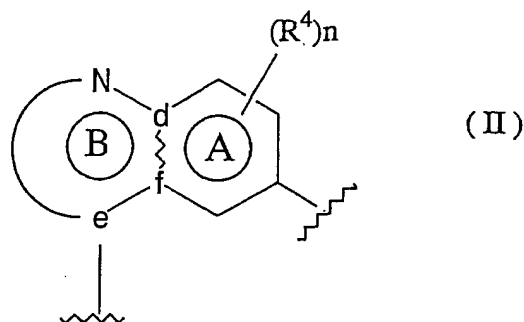
$\text{R}^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル基又はハロゲン化 $\text{C}_{1-4}$ アルキル基を示す。

尚、上記 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は、同一又は相異なって 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 水酸基、4) シアノ基、5)  $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、6) ハロゲン原子、水酸基あるいはシアノ基で置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、7)  $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、8) 置換基群 $Q$ から選ばれる3個までの基で置換されていてもよいフェニル基又は、9) 置換基群 $Q$ から選ばれる3個までの基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環式基を示すか、又は 10)  $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は結合して一緒になって形成する $\text{C}_{3-8}$ シクロア

ルキル基を示す。

上記 $R^7$ および $R^8$ は、同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、フェニル基又は、5ないし6員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

2) 一般式 (I) において、Xが一般式 (II)



〔式 (II) 中、A環とB環は一緒になって9又は10員含窒素縮合芳香族複素環基を示し、 $(R^4)_n$ を置換基として有する。 $(R^4)_n$ は、 $n$ が、0、1又は2であり、上記の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、カルバモイル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、フェニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又はヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を示し、各々、A環及び/又はB環を構成する原子に結合する。ただし、A環とB環が一緒になった10員含窒素縮合芳香族複素環基がキナゾリン環であり、且つ $R^4$ がアミノ基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基及び/又は $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基である場合は、 $R^4$ はキナゾリル環の2位の原子には



結合しない。

A環は、6員芳香族炭化水素環式基、又は、6員芳香族複素環式基を示す。

B環は、5又は6員含窒素芳香族複素環式基を示し、さらに、該環は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1、2又は3個のヘテロ原子を含有していてもよい。

d、f、eは、この順に隣接し、同一又は相異なって、炭素原子又は窒素原子を示す。ただし、dとeが同時に窒素原子を示すことはなく、また、eが窒素原子を示す場合はdとfは炭素原子を示す。A環はピラゾール環の4位に結合し、B環は、eを介して一般式(I)のYに結合する。]で表わされる含窒素縮合芳香族複素環基である1)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

3)一般式(I)において、Xが、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環式基、ベンズイミダゾール環式基、キナゾリン環式基、キノリン環式基、又は2, 1-ベンズイソキサゾール環式基、である1)又は2)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

4)一般式(II)において、置換基(R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>は、nが0、1又は2であり、上記の置換基R<sup>4</sup>は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である2)又は3)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

5)一般式(I)において、Xが、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環式基、ベンズイミダゾール環式基、キナゾリン環式基、キノリン環式基、又は2, 1-ベンズイソキサゾール環式基であり、置換基(R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>が、nが0、1又は2であり、上記の置換基R<sup>4</sup>は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、Yが、C<sub>5-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>5-7</sub>シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、単環又は二環の5ないし10員非芳香族複素環式基、単環又は二環の5ないし14員芳香族複素環式基、ベンゼン環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基、又は、5ないし6員芳香族複素

環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基である1)又は2)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

6) 一般式(I)において、 $R^2$ が水素原子、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブトキシカルボニル基又はピバロイルオキシメチル基であり、

$R^3$ が水素原子であり、

置換基( $R^4$ )<sub>n</sub>が、nが0、1又は2であり、上記の置換基 $R^4$ が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、又は、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基である4)又は5)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

7) 一般式(I)において、Xが、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環式基、ベンズイミダゾール環式基、キナゾリン環式基、キノリン環式基、又は2, 1-ベンズイソオキサゾール環式基であり、

Yが、0、1、または2個の窒素原子をもつ飽和あるいは環内に1つ二重結合をもつ5ないし7員環式基、フェニル基、単環又は二環の5ないし14員芳香族複素環式基であって、Y上の炭素原子又は窒素原子を介してXと結合し、

置換基( $R^4$ )<sub>n</sub>が、nが0、1又は2であり、上記の置換基 $R^4$ が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルバモイル基、又は、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^2$ が水素原子又はトリチル基であり、 $R^3$ が水素原子である5)又は6)の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

8)  $R^1$ が、(1)水素、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5) $C_{1-6}$ アルキル基、(6) $C_{2-6}$ アルケニル基、(7)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(8)水酸基またはシアノ基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基、(9)-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(10)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(11)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>、(12)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>9</sup>、(13)-COOR<sup>7</sup>〔式中のnおよびmはそれぞれ独立して0、1、2又は3を、式中のR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示し、R<sup>9</sup>は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、シアノ基又はそれぞれ置換基群P<sup>1</sup>から独立して選ばれる4個までの任意に基で置換さ

れていてもよい 1)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、2)  $C_{4-8}$  シクロアルケニル基、3) フェニル基、4) 5 ないし 10 員非芳香族複素環式基、5) 5 ないし 6 員芳香族複素環式基、を示す]、又は、(14) それぞれ置換基群  $P^1$  から独立して選ばれる 3 個までの基で、かつ置換基群  $P^2$  から独立して選ばれる 1 個までの基で任意に置換されていてもよい (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、(b)  $C_{3-8}$  シクロアルケニル基、(c) 5 ないし 10 員非芳香族複素環式基、(d) フェニル基もしくは、(e) 5 ないし 10 員芳香族複素環式基を〔尚、上記の置換基群  $P^1$  は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、ハロゲン化  $C_{2-6}$  アルケニル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$  又は、 $-SO_2NR^7R^8$  (式中の  $R^7$  および  $R^8$  は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基又は  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を示す) を、置換基群  $P^2$  は  $-CH_2NR^7R^8$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-O-(CH_2)_m-R^{10}$ 、 $-NR^7COR^{10}$ 、 $-NR^7COOR^{10}$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{4-7}$  シクロアルケニル基、フェニル基、5 ないし 6 員芳香族複素環式基、5 ないし 7 員非芳香族複素環式基、 $C_{3-7}$  シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、ヘテロアリーールオキシ基、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基を示す (式中の  $m$  は 0、1、2 又は 3 を、 $R^7$  および  $R^8$  は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基又は  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を示し、 $R^{10}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、フェニル基、5 ないし 10 員非芳香族複素環式基、又は、5 ないし 6 員芳香族複素環式基を示す)〕示す基である 5) ないし 7) のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

9) 一般式 (I) において、 $(Z)_n$  が、Y に結合した  $n$  個の Z を示し、 $n$  は 0、1、2 又は 3 であり、Z は、各々独立して、(1) 水素原子、(2) アミノ基、(3) ハロゲン原子、(4) 水酸基、(5) ニトロ基、(6) シアノ基、(7) アジド基、(8) ホルミル基、(9) ヒドロキシアミノ基、(10) スルファモイル基、(11) グアノジノ基、(12) オキソ基、

(13)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(14)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(15)  $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシアミノ基、(16)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(17)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(18)  $C_{3-6}$ アルキニル基又は、(19)式-J-R<sup>11</sup> (式中のJは、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CHR^5CHR^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^5=CR^6-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-SO(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-CO(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^7-$ 、 $-CONR^7CHR^5-$ 、 $-CONR^7-CR^5R^6-$ 、 $-CONR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$ 〔前記式中のnおよびmは各々独立して0, 1, 2又は3を、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一又は相異なって(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、3)水酸基、4)シアノ基、5) $C_{1-6}$ アルキル基、6)ハロゲン原子、水酸基あるいはシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、7) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、8)置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよいフェニル基、9)置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環式基を示すか、又は10)R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は結合して一緒になって形成する $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す。R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す。〕基を、R<sup>11</sup>は、水素、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、又は、5ないし6員非芳香族複素環式基(ただし、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、5ないし6員非芳香族複素環式基は、置換基群P<sup>3</sup>から独立して選ばれる3個までの置換基で、かつ置換基群P<sup>4</sup>から独立して選ばれる1個までの置換基で任意に置換されていてもよい)で表される基〔尚、上記の置換基群P<sup>3</sup>は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カ

ルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 又は、 $-SO_2NR^7R^8$ 、(式中の $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す)を、置換基群 $P^4$ は $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、5ないし7員非芳香族複素環式基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基を示す)を示し、各々環式基 $Y$ に結合する基である5)ないし8)のいずれか1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物;

10) 一般式(I)において、 $R^1$ が(1)水素、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5) $C_{1-6}$ アルキル基、(6) $C_{2-6}$ アルケニル基、(7)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(8)フェニル基、(9)5ないし6員芳香族複素環式基、(10)5ないし7員非芳香族複素環式基(ただし、(8)フェニル基、(9)5ないし6員芳香族複素環式基、(10)5ないし7員非芳香族複素環式基は、置換基群 $P^5$ から独立して選ばれる3個までの置換基で、かつ置換基群 $P^6$ から選ばれる1個までの置換基で任意に置換されていてもよい)を示す基(置換基群 $P^5$ は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 又は、 $-SO_2NR^7R^8$ (式中の $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す)を、置換基群 $P^6$ は、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、5ないし7員非芳香族複素環式基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、メチレンジオキシ基又は、

エチレンジオキシ基を示す] であり、;

$R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が水素原子である5) ないし9) のいずれか1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物;

11) 一般式(I)において、Xが、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環式基であり、Yが、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、又はベンズチアゾリル基である1) ないし10) のいずれか1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物;

12) 一般式(I)において、Xが、キナゾリン環式基であり、Yが、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基である1) ないし10) のいずれか1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物;

13) 一般式(I)で表される化合物が、

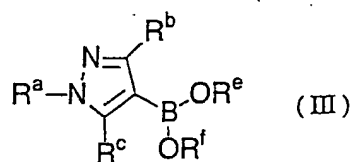
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩、  
6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、  
6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、  
3-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、  
6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、  
6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、  
3-(5-シク

ロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6- [3- (4-フル  
ロオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・  
塩酸塩、3- (5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)  
-6- [3- (2, 4-ジフルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダ  
ゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩、3- (5-シクロプロピル- [1, 2, 4]  
オキサジアゾール-3-イル) -6- [3- (2-フルオロ-4-メトキシフェニ  
ル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩、3  
- (5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6- [3  
- (2-フルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a]  
ピリジン・3 塩酸塩、6- [3- (4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェ  
ニル) -1 H-4-ピラゾリル] -3- (5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オ  
キサジアゾール-3-イル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩、3-  
(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6- [3  
- (2, 6-ジフルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2  
-a] ピリジン・3 塩酸塩、6- [3- (2, 4-ジフルオロフェニル) -1 H-  
4-ピラゾリル] -3- (5-ジフルオロメチル- [1, 2, 4] オキサジアゾ  
ール-3-イル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩、3- (5-ジフル  
オロメチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6- [3- (2-フル  
ロオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・  
3 塩酸塩、6- [3- (2, 6-ジフルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル]  
-3- (5-ジフルオロメチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -  
イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩、N1- [(1 S) -2- (4-フル  
オロフェニル) -1-メチル-2-オキソエチル] -2-フルオロ-4- [6- (1  
H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・  
塩酸塩、N1- (2, 4-ジフルオロフェニル) -2-フルオロ-4- [6- (1  
H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・  
塩酸塩、N1- (5-クロロ-2-ピリジル) -2-フルオロ-4- [6- (1 H  
-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・

2 塩酸塩、N1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・  
 2 塩酸塩、N1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・  
 塩酸塩、N1-(5-ビニル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・  
 2 塩酸塩、N1-(5-エチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・  
 2 塩酸塩、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリン・2 塩酸塩、6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン、6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)キナゾリン、4-(5-シクロプロピル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン、4-(5-シクロプロピル[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メトキシ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン、6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-m-トリルピペラジン-1-イル)-キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩、4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩、及び、4-[4-(3-シクロプロピルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩、から選ばれた一種である1)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

14) 1)ないし13)に記載される一般式(I)で表される化合物を合成するのに有用な一般式(III)





[式中、 $R^a$ は、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、 $t$ -ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリルエトキシシリル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、又は、ピバロイルオキシメチル基を示す。

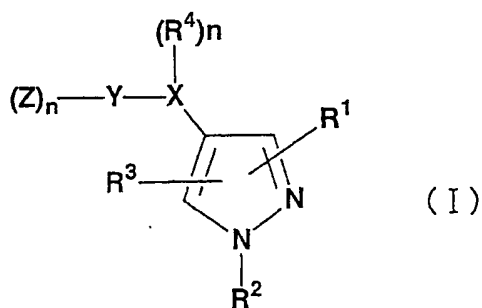
$R^b$ は、(1)塩素、(2)ニトロ基、(3)シアノ基、(4) $C_{1-6}$ アルキル基、(5) $C_{2-6}$ アルケニル基、(6)3個までのフッ素原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(8)カルボン酸 $C_{1-3}$ アルキルエステル基、又は、(9)式 $-W-R^{b1}$  (式中の $W$ は、置換基群 $Q^7$ から選ばれる3個までの置換基で任意に置換されていてもよい、1)フェニル基、2)5ないし6員芳香族複素環式基、又は、3)5ないし6員非芳香族複素環式基を示し、 $R^{b1}$ は、(i)水素原子、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v) $C_{2-6}$ アルケニル基、(vi) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(viii) $C_{1-3}$ アルコキシ $C_{1-3}$ アルキルオキシ基、(vii)各々、前記の置換基群 $Q^7$ から選ばれる基を3個まで有してもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(c)5ないし7員非芳香族複素環式基、(d)フェニル基、(e)5ないし6員芳香族複素環式基、(f)フェノキシ基、(g)ヘテロアリロキシ基、(h) $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す)で表せる基を示す。

尚、 $Q^7$ は、(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ基、(3)シアノ基、(4) $C_{1-6}$ アルキル基、(5) $C_{2-6}$ アルケニル基、(6)3個までのフッ素原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(8)カルボン酸 $C_{1-3}$ アルキルエステル基を示す。

$R^e$ および $R^f$ は、それぞれ水素原子、 $C_{1-3}$ アルキル基を表すか、あるいは、 $R^e$ と $R^f$ が一緒になって形成するプロピレン鎖、あるいは、テトラメチルエチレン鎖を表し、ホウ素原子、酸素原子とともに環状ホウ酸エステルを形成する。

$R^c$ は、水素原子あるいは、 $C_{1-3}$ アルキル基を示す]で表される化合物；

15) 一般式(I)



〔式中、Xは含窒素縮合芳香族複素環基を示し $(R^4)_n$ を置換基として有する。nは、0、1、2又は3であり、n個の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルファニル基、カルバモイル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ヘテロアリロキシ基、フェニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又はヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を示し、Xを構成する原子に結合する；

Yは、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、5ないし14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5ないし14員芳香族複素環式基、ベンゼン環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基、又は、5ないし6員芳香族複素環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基を示す。

$(Z)_n$ は、Yに結合したn個のZを示す。nは0、1、2又は3であり、Zは、各々独立して、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)ハロゲン原子、(4)水酸基、(5)ニトロ基、(6)シアノ基、(7)アジド基、(8)ホルミル基、(9)ヒドロキシアミノ基、(10)スルファモイル基、(11)グアノジノ基、(12)オキソ基、(13) $C_{2-6}$ アルケニル基、(14) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(15) $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシアミノ基、(16)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(17)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(18)式 $-M^1-M^2-M^3$  (式中の $M^1$ および $M^2$ は、それぞれ、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CHR^5CH$

$R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^5=CR^6-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-SO(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-CO(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^7-$ 、 $-CONR^7CHR^8-$ 、 $-CONR^7-CR^5R^6-$ 、 $-CONR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$ 〔前記式中の  $n$  および  $m$  は各々独立して 0, 1, 2 又は 3 を示す。〕、又は、(19) それぞれ置換基群  $Q$  から選ばれる 4 個までの基で置換されていてもよい (a)  $C_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基、(b)  $C_{3-14}$  シクロアルキル基、(c)  $C_{4-14}$  シクロアルケニル基、(d) 5 ないし 14 員芳香族複素環式基、もしくは (e) 4 ないし 14 員非芳香族複素環式基から選ばれる基を、

$M^3$  は (i) 水素原子、(ii) オキシ基、(iii) ハロゲン原子、(iv) 水酸基、(v) アミノ基、(vi) シアノ基、(vii) ニトロ基、(viii) アジド基、(viii) シアノ基、(x) カルボキシル基、(xi)  $C_{1-6}$  アルキル基、(xii) ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、(xiii) 水酸基又はシアノ基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、(xiv)  $C_{2-6}$  アルケニル基、(xv)  $C_{2-6}$  アルキニル基、(xvi) ハロゲン化  $C_{2-6}$  アルケニル基、(xvii) ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシ基、(xviii)  $-OR^7$ 、(xiv)  $-NR^7R^8$ 、(xx)  $-NR^7COR^8$ 、(xxi)  $-COR^7$ 、(xxii)  $-CONR^7R^8$ 、(xxiii)  $-SOR^7$ 、(xxiv)  $-SO_2R^7$ 、(xxv)  $-NR^7SO_2R^8$ 、(xxvi)  $-SO_2NR^7R^8$ 、(xxvii) メチレンジオキシ基又は、(xxviii) エチレンジオキシ基、または、(xxiv) それぞれ置換基群  $Q$  から選ばれる 4 個までの基で置換されていてもよい (a)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、(b)  $C_{4-8}$  シクロアルケニル基、(c) 5 ないし 14 員非芳香族複素環式基、(d)  $C_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基、(e) 5 ないし 14 員芳香族複素環式基、(f) フェノキシ基、(g) ヘテロアリロキシ基、(h)  $C_{3-8}$  シクロアルキルオキシ基を示す。) で表わされる基を示し、各々、環式基  $Y$  を構成する原子に結合する。

尚、上記の置換基群  $Q$  は、オキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ

基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基〔式中の $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す〕を示す。；

$R^1$ は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトロ基、(5)シアノ基、(6)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基またはシアノ基で置換された $C_{2-6}$ アルキル基、(8) $C_{2-6}$ アルケニル基、又は(9)式 $-L^1-L^2-L^3$  (式中、1) $L^1$ は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 〔前記式中の $n$ および $m$ は0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b) $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c)5ないし14員非芳香族複素環式基、(d) $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もしくは(e)5ないし14員芳香族複素環式基、を示し、；2) $L^2$ は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$ 〔前記式中の $n$ および $m$ は0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b) $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c)5ないし14員非芳香族複素環式基、(d) $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もし

くは(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、を示し、;

3)  $L^3$ は(i) 水素原子、(ii) オキシ基、(iii) ハロゲン原子、(iv) 水酸基、(v) アミノ基、(vi) シアノ基、(vii) ニトロ基、(viii) アジド基、(vii) シアノ基、(x) カルボキシル基、(xi)  $C_{1-6}$ アルキル基、(xii) ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(xiii) 水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(xiv)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(xv)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(xvi) ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(xvii) ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、(xviii)  $-OR^7$ 、(xiv)  $-NR^7R^8$ 、(xx)  $-NR^7COR^8$ 、(xxi)  $-COR^7$ 、(xxii)  $-CONR^7R^8$ 、(xxiii)  $-SOR^7$ 、(xxiv)  $-SO_2R^7$ 、(xxv)  $-NR^7SO_2R^8$ 、(xxvi)  $-SO_2NR^7R^8$ 、(xxvii) メチレンジオキシ基又は、(xxviii) エチレンジオキシ基、または、(xxvii) それぞれ置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、(f) フェノキシ基、(g) ヘテロアリロキシ基、(h)  $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す) で表わされる基を示す;

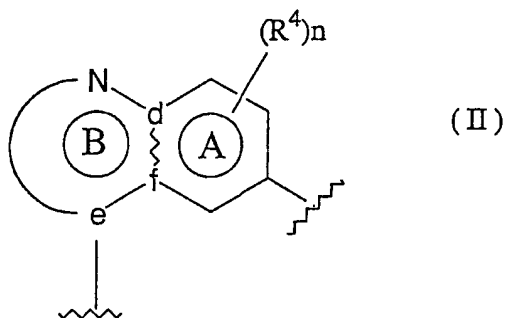
$R^2$ は、水素原子を示す;

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル基又はハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキル基を示す。

尚、上記 $R^5$ および $R^6$ は、同一又は相異なって1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 水酸基、4) シアノ基、5)  $C_{1-6}$ アルキル基、6) ハロゲン原子、水酸基あるいはシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、7)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、8) 置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよいフェニル基又は、9) 置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環式基を示すか、又は10)  $R^5$ および $R^6$ は結合して一緒になって形成する $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す。

上記 $R^7$ および $R^8$ は、同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基、フェニル基又は、5ないし6員芳香族複素環式基を示す。) で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物を含有してなる医薬組成物;

16) 一般式 (I) において、X が一般式 (II)



〔式 (II) 中、A 環と B 環は一緒になって 9 又は 10 員含窒素縮合芳香族複素環基を示し、 $(R^4)_n$  を置換基として有する。 $(R^4)_n$  は、 $n$  が、0、1 又は 2 であり、上記の置換基  $R^4$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $N$ -( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $N$ ,  $N$ -ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、カルバモイル基、 $N$ -( $C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル基、 $N$ ,  $N$ -ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、フェニル  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基又はヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基を示し、各々、A 環及び/又は B 環を構成する原子に結合する。ただし、A 環と B 環が一緒になった 10 員含窒素縮合芳香族複素環基がキナゾリン環であり、且つ  $R^4$  がアミノ基、 $N$ -( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基及び/又は  $N$ ,  $N$ -ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基である場合は、 $R^4$  はキナゾリル環の 2 位の原子には結合しない。

A 環は、6 員芳香族炭化水素環式基、又は、6 員芳香族複素環式基を示す。

B 環は、5 又は 6 員含窒素芳香族複素環式基を示し、さらに、該環は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有していてもよい。

$d$ 、 $f$ 、 $e$  は、この順に隣接し、同一又は相異なって、炭素原子又は窒素原子を示す。ただし、 $d$  と  $e$  が同時に窒素原子を示すことはなく、また、 $e$  が窒素原子を示す

す場合は d と f は炭素原子を示す。A 環はピラゾール環の 4 位に結合し、B 環は、e を介して一般式 (I) の Y に結合する。] で表わされる含窒素縮合芳香族複素環基である 15) 記載の医薬組成物；

17) STAT6 活性化阻害剤である 15) 又は 16) 記載の医薬組成物；

18) IL-4 及び／又は IL-13 のシグナル伝達阻害剤である 15) 又は 16) 記載の医薬組成物；

19) アレルギー性疾患の予防・治療剤である 15) ないし 18) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

20) アレルギー性鼻炎の予防・治療剤である 15) ないし 18) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

21) 気管支喘息の予防・治療剤である 15) ないし 18) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

22) アトピー性皮膚炎の予防・治療剤である 15) ないし 18) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

23) 花粉症、消化器アレルギー、蕁麻疹、過敏性肺臓炎、肺アスペルギルス症、好酸球白血病、寄生虫感染症、好酸球性増多症候群、好酸球性肺炎、及び／又は好酸球性胃腸炎の予防・治療剤である 15) ないし 18) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

24) アレルギー性体質改善剤である 15) ないし 18) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

25) 自己免疫疾患、全身性エリマトーデス、ウイルス感染症、バクテリア感染症、肥満、過食症、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の予防・治療剤である 15) 又は 16) 記載の医薬組成物；

26) 前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 13) のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、(a) STAT6 活性化阻害作用、及び／又は (b) IL-4 及び／又は IL-13 のシグナル伝達阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法；

27) 前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 13) のいずれか 1 記載の化合物

もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を、(a) S T A T 6 活性化阻害作用、及び/又は(b) I L - 4 及び/又は I L - 1 3 のシグナル伝達阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いることに関する。

本発明は、前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 1 3) のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、アレルギー性疾患を予防・治療する方法を提供する。また、本発明は、前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 1 3) のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を、アレルギー性疾患の予防・治療剤の製造に用いることを提供する。更に、本発明は、前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 1 3) のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、自己免疫疾患、全身性エリマトーデス、ウイルス感染症、バクテリア感染症、肥満、過食症、悪性腫瘍または後天性免疫不全症候群 (AIDS) を予防・治療する方法を提供する。更にまた、本発明は、前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 1 3) のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を、自己免疫疾患、全身性エリマトーデス、ウイルス感染症、バクテリア感染症、肥満、過食症、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の予防・治療剤の製造に用いることを提供する。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。また、結晶多形が存在することもあるが、特に限定されず、いずれかの単一の結晶形でもそれらの結晶形の混合物でもよい。本発明にかかる化合物 (I) またはその塩は、無水物でも水和物でもよい。

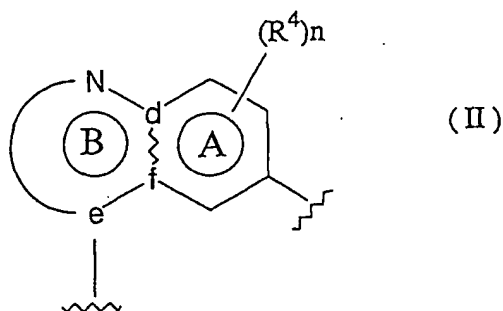
本発明の化合物の塩または水和物は、薬理学的に許容されるものが好ましい。

次に、本明細書で用いる用語について説明をする。

X で示される「含窒素縮合芳香族複素環式基」とは、窒素原子を、1 個以上含んでなる 2 環式または 3 環式の縮合芳香族複素環式基であり、硫黄原子および酸素原



子からなる群から選ばれる複素原子を含有していてもよく、また、置換基で置換されていてもよい。含窒素縮合芳香族複素環式基としては、例えば、置換基で置換されていてもよい、ベンゾトリアゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリル基、キノリジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられるが、好ましくは、前記の一般式 (I I) で表わされる基であり、さらに好ましいXは、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン環 (イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル基)、ベンズイミダゾール環 (ベンズイミダゾリル基)、キナゾリン環 (キナゾリニル基)、キノリン環 (キノリル基)、2, 1-ベンズイソオキサゾール環 (2, 1-ベンズイソオキサゾリル基) である。



「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

「C<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成されたC<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基を示し、例えばシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、シクロヘプテン-3-イル、シクロヘプテン-4-イル、シクロヘプテン-5-イル、1, 3-シクロヘプテン-2-イル、1, 3-シクロヘプテン-1-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-5-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-3-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-2-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-7-イル、シクロオクテン-1-イル、シクロオクテン-3-イル、シクロオクテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、1, 3-シクロオクタジエン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-3-イル、1, 4-シクロオクタジエン-2-イル、1, 4-シクロオクタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-7-イル、1, 5-シクロオクタジエン-3-イル、1, 5-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-7-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 6

ーシクロオクタトリエン-5-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-6-イル基、等があげられる。

「5ないし14員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員非芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジル基、ピペリジル基、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、ピペラジル基、ホモピペラジニル基、モルホルル基、チオモルホニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、テトラヒドロイソチアゾール基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、チオモルホニル-1, 1-ジオキシド基、テトラヒドロイソチアゾール-1, 1-ジオキシド基、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれる。

「5ないし7員非芳香族環」とは、5ないし7個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基、5ないし7個の炭素原子で構成されたシクロアルケニル基又は窒素原子、硫黄原子および酸素原子を一個以上含んでなる単環式の5ないし7員非芳香族複素環式基をいう。

「C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基や三環式基等の縮合環が含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。

「5ないし14員芳香族複素環式基」、「ヘテロアリール基」および「ヘテロアリール」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、例えば含窒素芳香族複素環式

基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ピリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、チアアジアゾイル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、

2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等があげられ、より好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基である。

「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、炭素数2ないし6個の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、1, 6-ヘキサジエニル基等があげられる。

「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサジンイル基、1, 6-ヘキサジンイル基、等があげられる。

「ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換された炭素数が1ないし6個の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、好適な基としては例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ブromoメチル基、テトラフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-クロロエチル基、等があげられる。

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基を示し、好適な基としては例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、iso-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポ

キシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

「ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基上のアルキル基の水素原子がフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換された基を示し、好適な基としては例えばフルオロメチルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、テトラフルオロエトキシ基などがあげられる。

「ピラゾールの保護基」とは、通常、有機合成上ピラゾール基窒素の保護基として知られる基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えば、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換のアルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級オキシカルボニル基；イソブタノイルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、ピバロイルオキシエチル基などのアルカノイルオキシアルキル基；シクロヘサンカルボニルオキシメチル基、シクロヘサンカルボニルオキシエチル基などのシクロアルキルカルボニルオキシアルキル基；*t*-ブチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、トリチル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基などの置換低級アルキル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、*p*-ニトロベンジリデン基、*m*-クロロベンジリデン基、3, 5-ジ(*t*-ブチル)-4-ヒドロキ

シベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基；テトラヒドロピラニル基などが挙げられる。

本明細書中において、「ヘテロ」とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リンであり、より好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子である。

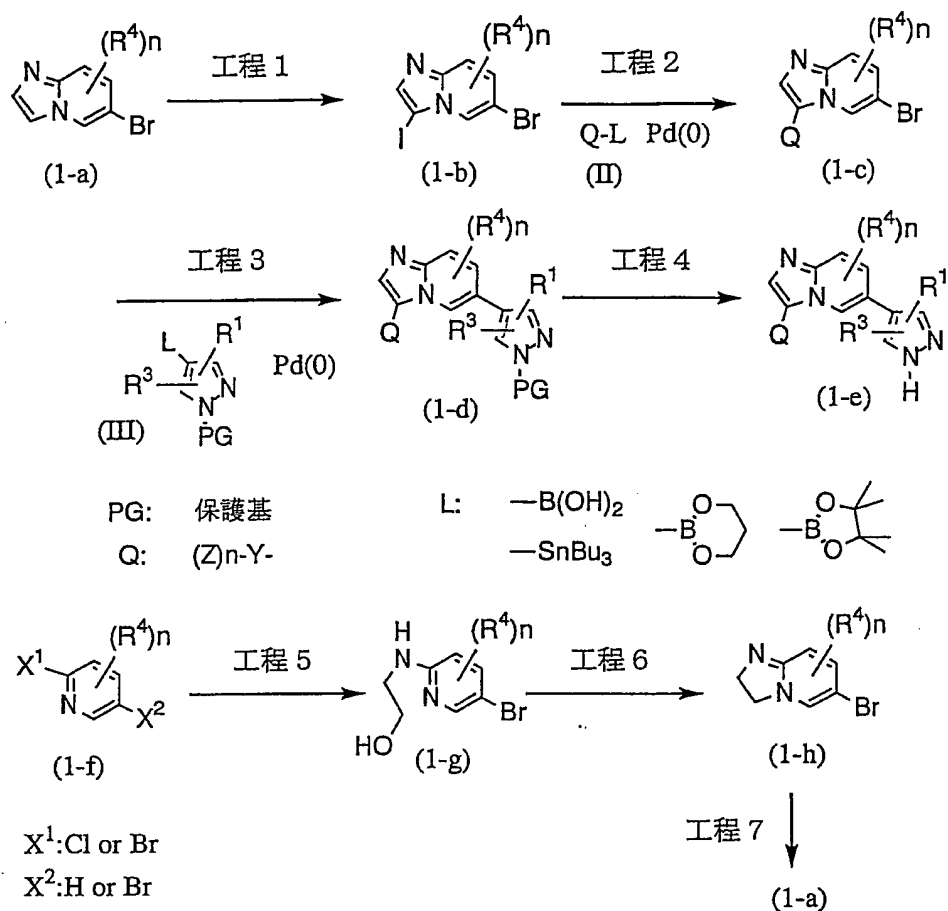
本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、たとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

本発明に係る一般式（I）で表わされる化合物もしくはその塩、またはそれらの水和物は、定法により合成することができるが、例えば、以下の製造方法AからEのいずれかの製造法で合成することができる。

一般式（I）において、X（含窒素縮合芳香族複素環基）が、イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン環である場合には、「製造方法A」で合成することができる。

「製造方法A」

スキームA-1



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される (Z)<sub>n</sub> (n=0, 1, 2 または 3 個の置換基 Z を表す) によって任意に置換されていてもよい Y 環 [(Z)<sub>n</sub>-Y-] を示し、Y 環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を表す。PG はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などのアミノ基の保護基をあらわし、L はトリアルキルスズ、ホウ酸、環状あるいは非環状のホウ酸エステルで表される基をあらわす。X<sup>1</sup> は、クロロ基あるいはブロモ基を、X<sup>2</sup> は水素原子またはブロモ基をあらわす。

(1-a) は M. Yamanaka et. al., Chem. Pharm. Bull., 39, 1556 (1991) に記載される方法に従うか、あるいは後に記載する (1-f) から工程 5-7 を経由する方法により合成することができる。

工程 1 は、化合物 (1-a) を位置選択的にハロゲン化する方法である。ジメチ



ルホルムアミド、アルコール、ジクロロメタン、あるいはクロロホルムなどの溶媒中 *N*-ヨードスクシンイミドを氷冷下から 60 度で加えることで、(1-b) を得ることができる。これらの溶媒は、水を含んでいてもよい。

工程 2 は、Suzuki 反応あるいは Stille 反応などにより、0 価パラジウム触媒存在下での Q-L とイミダゾピリジン環とのクロスカップリングにより、Q 環 (前記で定義される (Z)<sub>n</sub> によって任意に置換されていてもよい Y 環 [(Z)<sub>n</sub>-Y-]) を、導入する工程である。Pd 触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム、またはジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムなどの触媒、あるいは、トリスジベンジリデンアセトンニパラジウム (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) あるいは酢酸パラジウムとトリ-*t*-ブチルホスフィン、2- (ジ-*t*-ブチルホスフィノ) ジフェニルなどの各種ホスフィンリガンドとを組み合わせ用いられる触媒などが好ましいがこれらに限定されない。(1-b) に対して、0.9 から 1.2 等量の Q-L を用い反応温度を調節することで、位置選択的に (1-b) のヨウ素と反応させ Q 環を導入することができる。Q-L がトリブチルスズなどのトリアルキルスズ誘導体である場合には、パラジウム触媒の存在下、キシレン、トルエン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、または 1, 4-ジオキサン等の反応溶媒中あるいはこれらの溶媒の混合液中で 60℃ から 180℃ で、好ましくは、窒素雰囲気下で 70℃ から 120℃ で加熱することにより (1-c) を得ることができる。さらに添加物としてフッ化セシウム、フッ化カリウム、塩化リチウム、テトラブチルアンモニウムクロリド、又はヨウ化第一銅を加えることもできる。Q-L がホウ酸誘導体である場合には、パラジウム触媒の存在下、1, 2-ジメトキシエタン、エタノール、トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどから選ばれる溶媒、あるいはこれらから選ばれる混合溶媒と炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、硫酸バリウム、フッ化カリウムなどの水溶液の混合液中で、窒素雰囲気下で 60℃ から 120℃ で加熱することにより、あるいは加熱環流することにより (1-c) を得ることができる。Q-L がホウ酸エステル誘導体である場合には、パラジウム触媒の存在下、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジ

メチルホルムアミドなどの溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、硫酸バリウム等の無機塩基の存在下70℃から180℃で、好ましくは、窒素雰囲気下で80℃から120℃で加熱することにより(1-c)を得ることができる。

工程3は、式(III)であらわせられるピラゾール誘導体をイミダゾピリジン環に導入する反応である。反応条件は、工程2と同様である。

工程4は、ピラゾール環の保護基を脱保護する工程である。1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランまたはメタノールなどの溶媒中、あるいはこれらの溶媒の混合溶液中で0.5規定から5規定の塩酸水で反応させることにより、又は、これらの溶媒中で0.5規定から5規定の塩酸-メタノール、塩酸-エタノール、又は塩酸-酢酸エチルと反応させることにより、あるいは、ジクロロメタン溶媒中トリフルオロ酢酸によって室温から50℃までの加温することにより脱保護し、(1-e)を得ることができる。

また、出発原料(1-a)は、以下のようにして合成することもできる。

工程5は、化合物(1-f)を2-アミノエタノールで置換する方法である。無溶媒、もしくはジメチルスルホキシドあるいはアルコールなどの溶媒中80℃から130℃で加熱することで、(1-g)を得ることができる。ここで、 $X^2$ が水素原子である化合物(1-f) [ $X^2=H$ ]を用いた場合、さらにブロム化の工程を加える。即ち、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アルコール、アセトニトリル等の溶媒中、ブロミンあるいは*N*-ブロモスクシンイミド等のブロム化剤を氷冷下から室温の条件で作用させることにより、(1-g)を得ることができる。

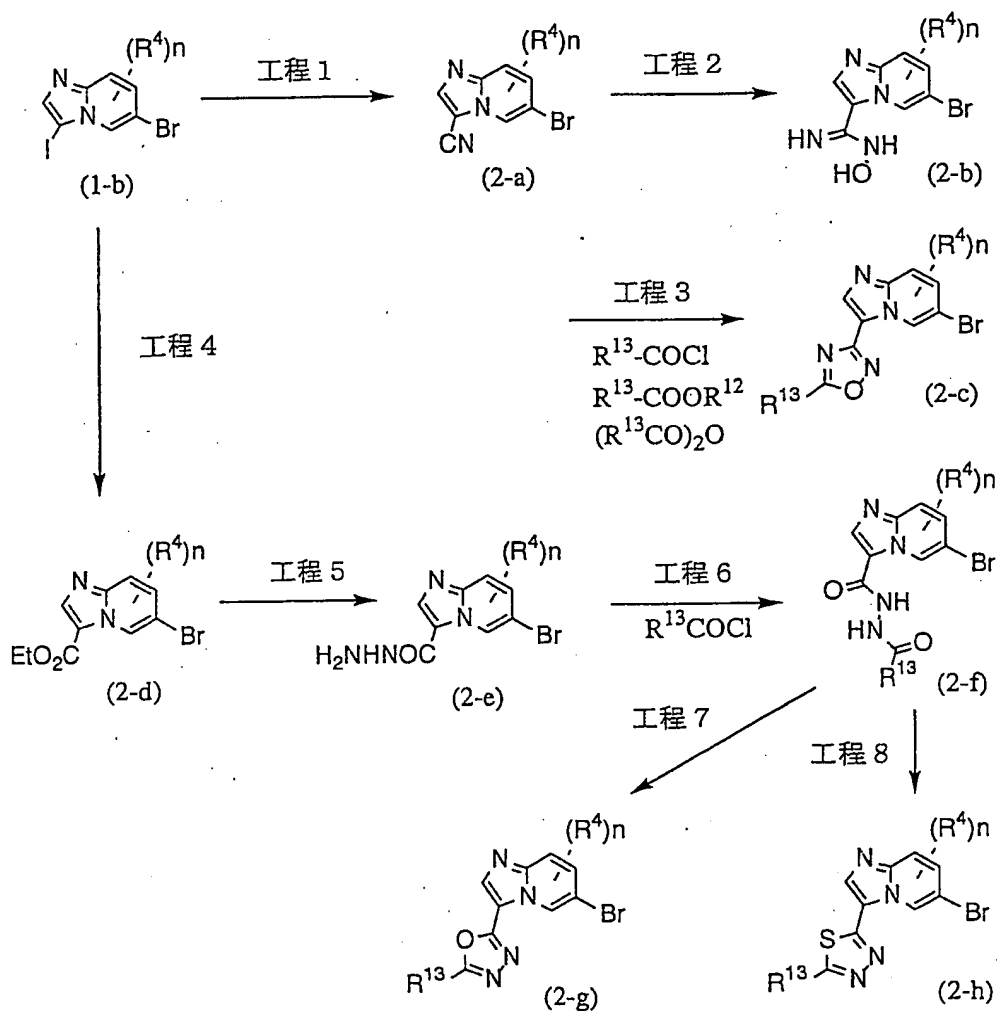
工程6は、閉環反応によりジヒドロイミダゾピリジン環を構築する方法である。トルエンやキシレン等の不活性溶媒中、氷冷から室温で塩化チオニルを作用させ、引き続き100℃から加熱還流下で反応させることにより(1-h)を得ることができる。

工程7は、酸化反応によりイミダゾピリジン環を合成する方法である。化合物(1-h)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルあるいは1,4-ジオキサンなどの溶媒中、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンに室温

から加熱還流下で反応させることで、(1-a)を得ることができる。さらに、(1-h) にアセトン、トルエンあるいはクロロホルム等の溶媒中二酸化マンガンを加熱還流下反応させることによって(1-a)を得ることができる。

スキームA-1の一般式(1-c)のイミダゾ[1, 2-a]ピリジン環3位の置換基Qが、置換基をもつ1, 2, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-チアジアゾール環である場合、化合物(1-c)は、スキームA-2、スキームA-4およびスキームA-5によって合成することができる。

#### スキームA-2



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、 $R^{12}$ は低級アルキルあるいは

水素原子を示し、 $R^{13}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。

1, 2, 4-オキサジアゾール環は、(1-b) から工程1-工程3の反応により合成できる。

工程1は、位置選択的にシアノ基を導入する方法で、化合物(1-b)をジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等の溶媒中、0℃から室温でイソプロピルマグネシウムブロミドを作用させグリニャール試薬を調製後、同温で

ートルエンスルフォニルシアニドを反応させることにより、(2-a)を得ることができる。

工程2は、ヒドロキシアミジンを合成する方法である。化合物(2-a)をトルエンとアルコールの混合溶媒中、カリウムt-ブチルオキシドの存在下にヒドロキシルアミン塩酸塩を加熱還流下で反応させることで、(2-b)を得ることができる。

工程3は、1, 2, 4-オキサジアゾール環を構築する方法であるが、置換基 $R^{13}$ の種類により、3種の方法を使い分けることができる。第一の方法は、

A. R. Gangloff et. al., *Tetrahedron Letters*, 42, 1441 (2001) に準じた方法で、(2-b) にテトラヒドロフラン、*N, N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタンあるいはクロロホルムなどの溶媒中、*N, N*-ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の有機アミンの存在下各種酸クロリド [ $R^{13}-COCl$ ] あるいは、酸無水物 [ $(R^{13}-CO)O$ ] を0℃から室温で作用させ水酸基をアシル化後、テトラヒドロフラン溶媒中テトラブチルアンモニウムフルオリドと室温から加熱還流させる工程により(2-c)を得ることができる。第二の方法は、(2-b) にテトラヒドロフラン溶媒中、室温から50℃で水素化ナトリウムを作用させた後、エステル [ $R^{13}-COOR^{12}$ ] を加熱還流下反応させることにより(2-c)を得ることができる。第三の方法は R. F. Poulain et. al., *Tetrahedron Letters*, 42, 1495 (2001) に記載される方法で、カルボン酸 [ $R^{13}-COOH$ ] と(2-b) との縮合条件下のエステル化と加熱による閉環反応を行うことにより(2-c)を得ることもできる。

1, 3, 4-オキサジアゾール環は、(1-b) から工程4-工程7の反応により合成できる。

工程4は、(1-b) のヨウ素を選択的にエチルエステルに変換する工程で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどの無水溶媒中、イソプロピルマグネシウムハライドで処理して Grignard 試薬を調整後、クロル炭酸エチルもしくは炭酸ジエチルなどを反応させることにより (2-d) を得ることができる。

工程5は、(2-d) のエステルをヒドラジノエステルに変換する工程で、メタノール、エタノールなどアルコール類、ベンゼンあるいは酢酸エチルなどの有機溶媒中あるいは無溶媒中でヒドラジン-水和物と室温から150℃で加熱することにより (2-e) を得ることができる。

工程6は、(2-e) のヒドラジノ基の末端アミノ基をアシル化する工程である。(2-e) と酸クロリド [ $R^{13}-COCl$ ] を炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンあるいはピリジンなどの塩基存在下、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ピリジン、ジクロロメタンなどの溶媒中で-50℃から100℃で反応させることにより (2-f) を得ることができる。

工程7は、(2-f) から1, 3, 4-オキサジアゾール環を構築する工程である。(2-f) をアセトニトリルなどの溶媒中もしくは無溶媒中、オキシ塩化リンと反応させるか、あるいはジクロロメタン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基存在下でトリフロロメタンスルホン酸無水物と反応させることにより (2-g) を得ることができる。

1, 3, 4-チアジアゾール環は、(2-f) から工程8の反応により合成できる。

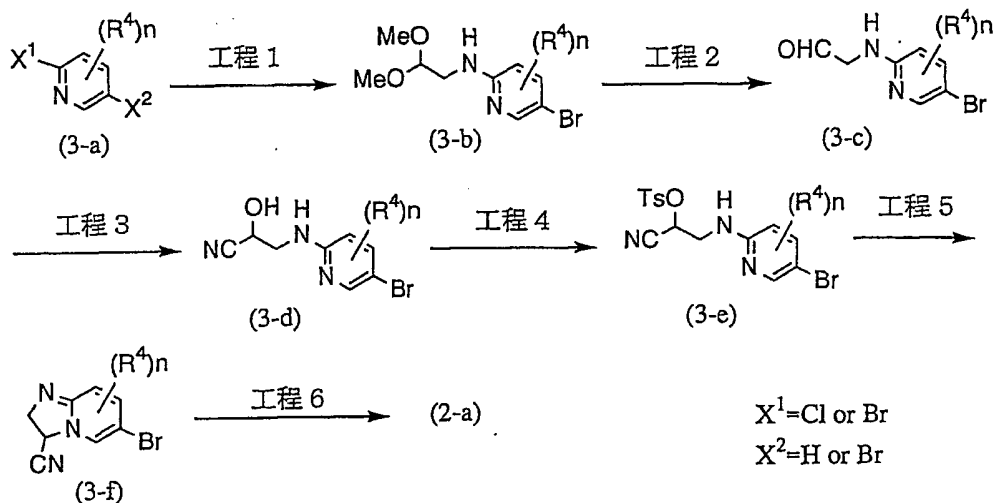
工程8は、1, 3, 4-チアジアゾール環形成の工程で、(2-f) をベンゼン、トルエン、キシレンなどの溶媒中、Lawson 試薬と80℃から140℃で反応させることで、(2-h) を得ることができる。

(2-c)、(2-g) および(2-h) は、スキームA-1の工程3と工程4と同様な反応により、それぞれ一般式(I)において、Y環が1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾールおよび1, 3, 4-チアジアゾールで

ある化合物を得ることができる。

スキームA-2の(2-a)は、スキームA-3の方法によっても合成することができる。

スキームA-3



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。

(2-a)は、(3-a)からD.E. Podhorez et. al., J. Heterocyclic Chem., 28, 971 (1991)に記載される方法に準じて合成することもできる。

工程1は、化合物(3-a)をアミノアセトアルデヒドジメチルアセタールで置換する方法である。無溶媒、もしくはジメチルスルホキシドあるいはアルコールなどの溶媒中80℃から130℃で加熱することで、(3-b)を得ることができる。ここで、X<sup>2</sup>が水素原子である化合物(3-a) [X<sup>2</sup>=H]を用いた場合、さらにブロム化の工程を加える。即ち、N, N-ジメチルホルムアミド、アルコール、アセトニトリル等の溶媒中、プロミンあるいはN-ブロモスクシンイミド等のブロム化剤を氷冷下から室温の条件で作用させることにより、(3-b)を得ることができる。

工程2は、アセタールを酸性条件下加水分解する方法である。化合物(3-b)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルあるいはアルコールなどの溶媒中、0.5規定から5規定の塩酸を室温から70℃で反応させることで、(3-c)を得ることができる。

工程 3 は、シアノ基を導入しシアノヒドリンを合成する方法である。化合物 (3-c) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルあるいはトルエンなどの溶媒中、ジエチルアルミニウムシアニドの有機溶媒溶液を 0℃ から室温で反応させることで、(3-d) を得ることができる。

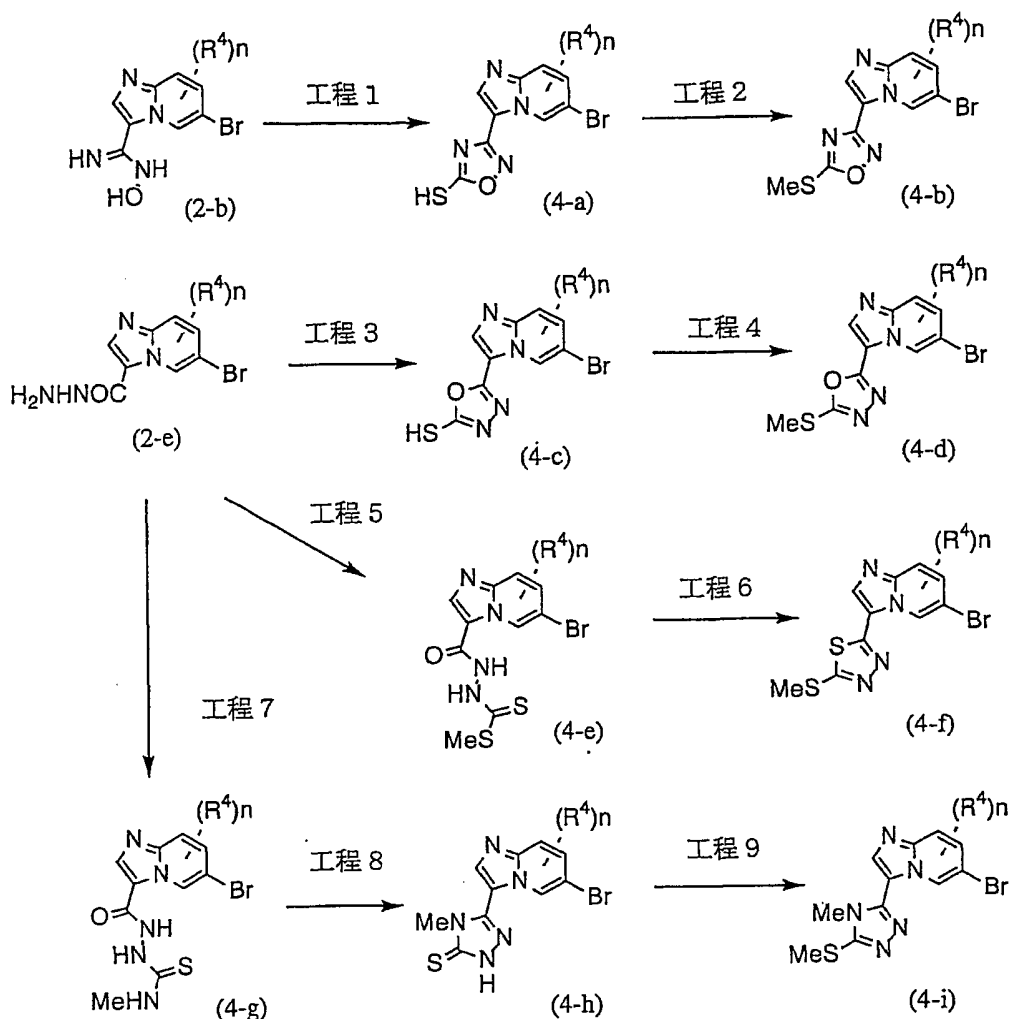
工程 4 は、水酸基に *p*-トルエンスルフォニル基を導入する方法である。化合物 (3-d) にテトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタンあるいはクロロホルムなどの溶媒中、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の有機アミンの存在下 *p*-トルエンスルフォニルクロリドを 0℃ から室温で反応させることで、(3-e) を得ることができる。

工程 5 は、閉環反応によりジヒドロイミダゾピリジン環を構築する方法である。化合物 (3-e) をテトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルあるいはトルエンなどの溶媒中、加熱還流することで、(3-f) を得ることができる。

工程 6 は、酸化反応によりイミダゾピリジンを合成する方法である。化合物 (3-f) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルあるいは 1,4-ジオキサンなどの溶媒中、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンを室温から加熱還流下で反応させることで、(2-a) を得ることができる。さらに、(3-f) にアセトン、トルエンあるいはクロロホルム等の溶媒中二酸化マンガンを加熱還流下反応させることによっても (2-a) を得ることができる。

スキーム A-1 の一般式 (1-c) において、イミダゾ [1,2-a] ピリジン環 3 位の置換基 Q がアルキルスルファニル基で置換された 1,2,4-オキサジアゾール環、1,3,4-オキサジアゾール環、1,3,4-チアジアゾール環および 1,3,4-トリアゾール環である化合物は、スキーム A-4 によって合成することができる。

スキーム A-4



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。

工程 1 は、(2-b) から 5 位にチオール基を有する 1, 2, 4-オキサジアゾール環を構築する工程である。(2-b) を二硫化炭素と水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基存在下、含水メタノールあるいはエタノールなどの溶媒中加熱還流することにより (4-a) を得ることができる。

工程 2 は、(4-a) のチオール基をメチルスルファニル基に変換する工程で、ヨウ化メチルと炭酸カリウムあるいは水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドあるいはテトラヒドロフランなどの溶媒中 0℃ から室温で反応させることにより (4-b) を得ることができる。ヨウ化メチルの代わりに置換されていてもよいアルキルハライドを同様に反応させることにより、対応す



るアルキルスルファニル基を導入することもできる。

工程 3、工程 4 は、それぞれ工程 1、工程 2 と同様の反応であり、(4-e) を出発原料とすると、工程 3 により 5 位にチオール基を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール環 (4-c) が得られ、さらに工程 4 によりチオール基をアルキル化して (4-d) をえることができる。

工程 5 は、(4-e) のヒドラジノ基をチオセミカルバジド体へ変換する工程である。(4-e) を二硫化炭素と水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下、メタノール、エタノールなどの溶媒中 0℃ から室温で反応させ、次いでヨウ化メチルで処理することにより (4-e) を得ることができる。

工程 6 は、(4-e) の脱水縮合反応により 1, 3, 4-チアジアゾール環を構築する工程である。(4-e) を *p*-トルエンスルホン酸一水和物などの脱水剤とベンゼン、トルエンなどの溶媒中加熱還流することにより、(4-f) を得ることができる。

工程 7 は、(4-e) のヒドラジノ基をチオセミカルバジド体へ変換する工程で、イソシアン酸メチルと水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下あるいは非存在下、メタノール、エタノールなどの溶媒中室温から 80℃ で反応させることにより (4-g) を得ることができる。

工程 8 は、(4-g) から 1, 2, 4-トリアゾール環を構築する工程である。(4-g) を炭酸ナトリウム水溶液中加熱還流することにより、(4-h) を得ることができる。

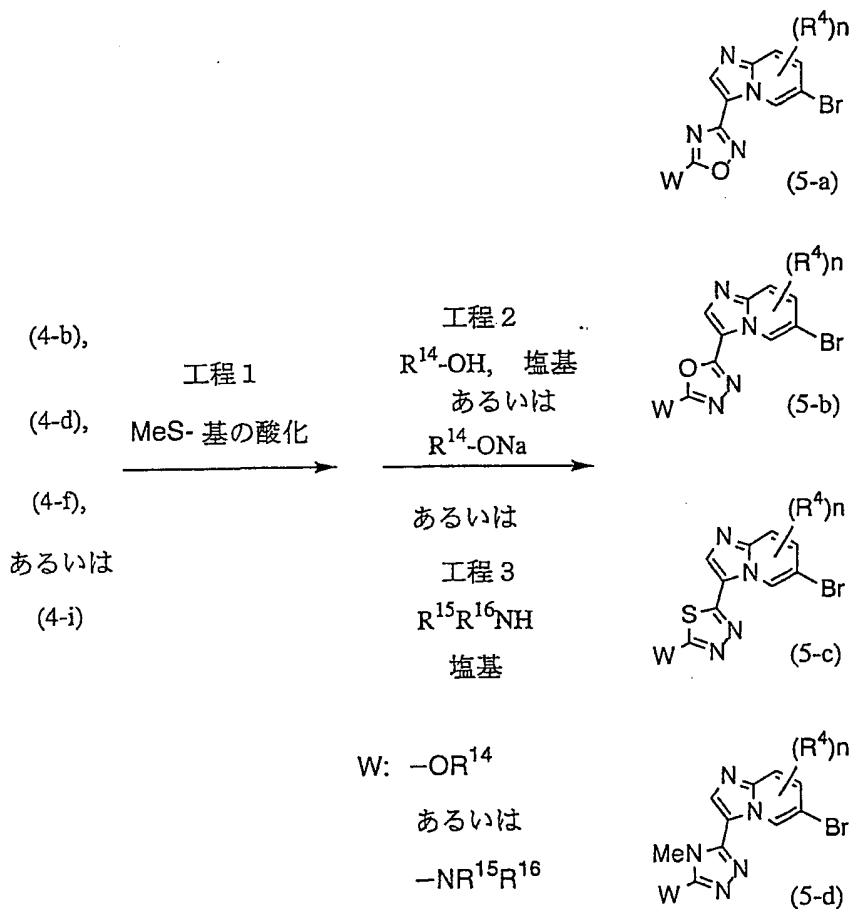
工程 9 は、チオール基をメチルスルファニル基に変換する工程で、工程 2 と同様である。ヨウ化メチルと反応させることで (4-i) が得られ、各種アルキルハライドと反応させることにより、対応するアルキルスルファニル基を得ることができる。

(4-b)、(4-d)、(4-f) および (4-i) は、スキーム A-1 の工程 3 と工程 4 と同様な反応により、それぞれ一般式 (I) において、Y 環がアルキルスルファニル基で置換された 1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾールおよび 1, 3, 4-トリアゾールであ

る化合物を得ることができる。

スキームA-1の一般式(1-c)において、イミダゾ[1,2-a]ピリジン環3位の置換基Qがアルコキシ基あるいはアミノ基で置換された1,2,4-オキサジアゾール環、1,3,4-オキサジアゾール環、1,3,4-チアジアゾール環および1,3,4-トリアゾール環である化合物は、スキームA-5によって合成することができる。

スキームA-5



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Wは、 $OR^{14}$ あるいは、 $NR^{15}R^{16}$ を表す。 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、 $R^{16}$ は水素原子、低級アルキルあ

るいは置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基である。また、 $NR^{15}R^{16}$ において、 $R^{15}$ と $R^{16}$ は一緒になってヘテロシクロ環を形成していてもよい。

工程1は、スキームA-4の一般式(4-b)、(4-d)、(4-f)および(4-i)のメチルスルファニル基をメチルスルフィニル基あるいはメタンスルホン基に酸化する工程で、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどハロゲン系炭化水素溶媒中、メタクロロ過安息香酸と0℃から室温で反応させることにより、あるいは、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン中でオキシソンの酸化でそれぞれ出発物質に対応したメタンスルフィニルあるいはメタンスルホン化合物が得られる。どちらの酸化物も次の工程に使用することができる。

工程2、工程3は、それぞれ、工程1で得られたメタンスルフィニル基あるいはメタンスルホン基をアルコキシ基( $OR^{14}$ )もしくはアミン( $NR^{15}R^{16}$ )で置換する工程を表す。工程2は、 $R^{14}-OH$ をメチルアミン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、アルコール類あるいはテトラヒドロフランなどの溶媒中で、室温から70℃で反応させる工程を示し、それぞれ、出発物質に対応するエーテル(5-a)、(5-b)、(5-c)あるいは(5-d)が得られる。また、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドあるいはアルコール類などの溶媒中で $R^{14}-OH$ と水素化ナトリウムから調製したナトリウムアルコキシドと反応させることによっても得ることができる。

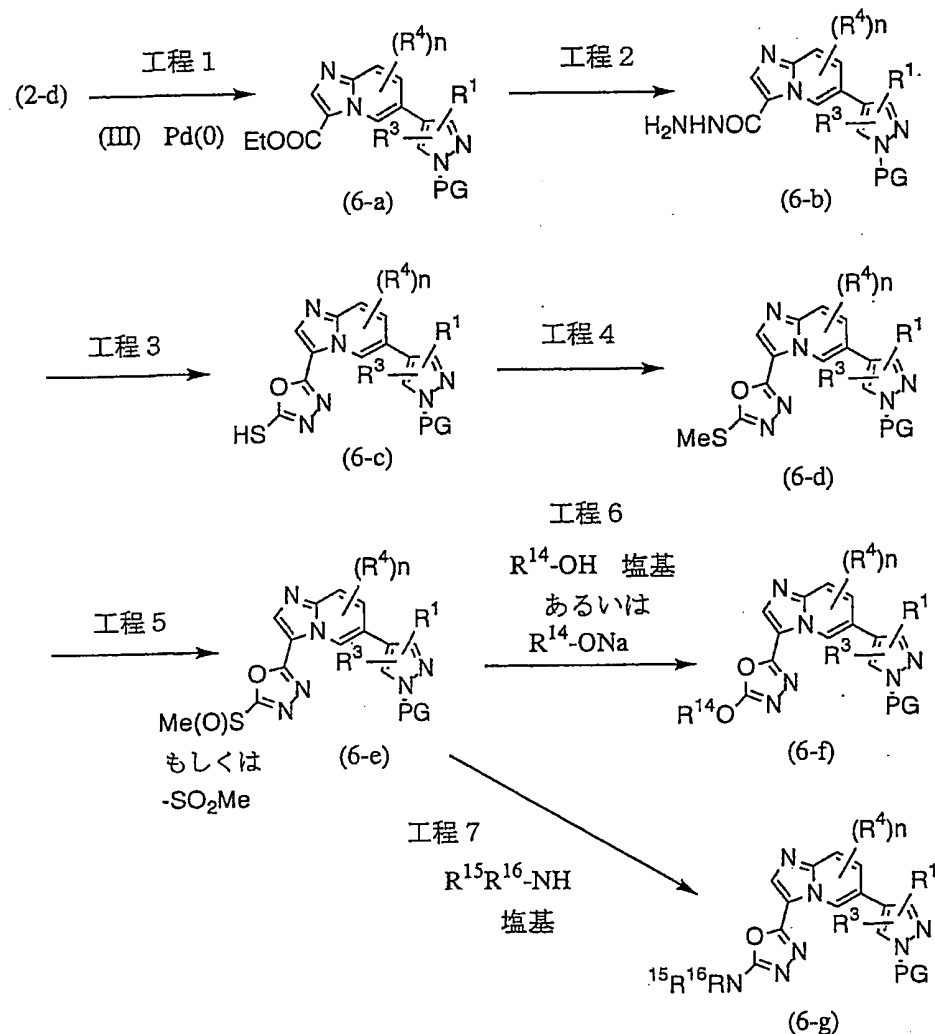
工程3は、アミン; $R^{15}R^{16}NH$ をメチルアミン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、アルコール類あるいはテトラヒドロフランなどの溶媒中で、室温から70℃で反応させる反応で、それぞれ、出発物質に対応するアミン(5-a)、(5-b)、(5-c)あるいは(5-d)が得られる。

(5-a)、(5-b)、(5-c)および(5-d)は、スキームA-1の工程3と工程4と同様な反応により、それぞれ一般式(I)のY環が、アルコキシ基あるいはアミン誘導体で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾールおよび1, 3, 4-トリアゾールである化合物を得ることができる。

スキームA-1の一般式(1-d)において、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

環 3 位の置換基 Q がアルキルスルファニル基、アルコキシ基、あるいはアミノ基で置換された 1, 2, 4-オキサジアゾール環で表わすことができる化合物は、スキーム A-6 に示される方法により合成することもできる。

スキーム A-6



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、 $\text{R}^{14}$  および  $\text{R}^{15}$  は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、 $\text{R}^{16}$  は水素原子、低級アルキルあるいは置換されていてもよい  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基である。また、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  において、 $\text{R}^{15}$  と  $\text{R}^{16}$  は一緒になってヘテロ

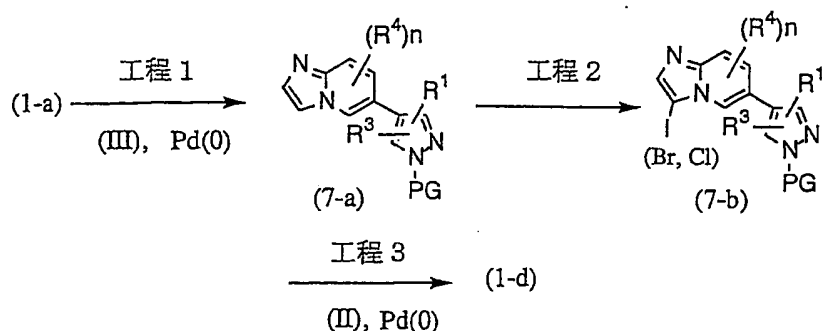
シクロ環を形成していてもよい。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、(III)はスキームA-1で示された構造式をあらわす。

工程1は、スキームA-1の工程3と同様の反応で、スキームA-2の(2-d)と(III)とのクロスカップリングにより(6-a)を得ることができる。

工程2は、スキームA-7の工程5に対応し、工程3、工程4は、それぞれスキームA-4の工程3、工程4と同様な工程である。(6-a)は、工程2、工程3、工程4により、アルキルスルファニル基で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環をもつ(6-d)を得ることができる。工程5は、メタンスルファニル基の酸化をあらわし、スキームA-4の工程4と同様の条件で行うことで、(6-e)が得られる。工程6は、(6-e)のメタンスルフィニル基あるいはメチルスルホニル基をアルコキシ基( $R^{14}O$ 基)で置換する反応工程を示し、スキームA-5の工程2と同様な反応を行うことにより、 $R^{14}O$ 基で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環をもつ化合物(6-f)を得ることができる。工程7は、アミノ基( $R^{15}R^{16}N$ 基)で置換する工程を表し、(6-e)からスキームA-5の工程3と同様な反応により、 $R^{15}R^{16}N$ で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環をもつ化合物(6-g)を得ることができる。(6-d)、(6-f)および(6-g)は、スキームA-1の工程4と同様な方法により、ピラゾールの脱保護をおこなうことができ、それぞれスキームA-1の一般式(1-e)において、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環3位の置換基Qがアルキルスルファニル基、 $R^{14}O$ 基、あるいは $R^{15}R^{16}N$ 基で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環で表わすことができる化合物を得ることができる。

また、スキームA-1の一般式(1-d)で表される化合物は、スキームA-7、又はスキームA-8の方法でも合成することもできる。

スキームA-7



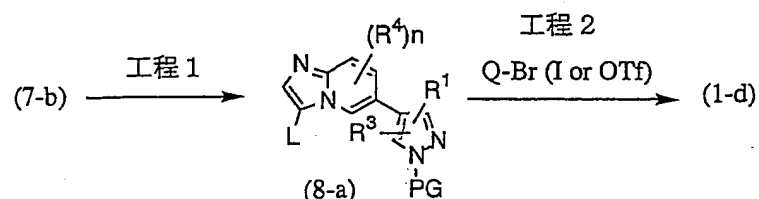
式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される (Z)<sub>n</sub> ( $n = 0, 1, 2$  または 3 個の置換基 Z を表す) によって任意に置換されていてよい Y 環 [(Z)<sub>n</sub>-Y-] を示し、Y 環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を表す。PG はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、(I)、(III) はスキーム A-1 で示された構造式をあらわす。

この方法は、最初にイミダゾピリジン環とピラゾール環を結合させて (7-a) を得、次に (Z)<sub>n</sub> によって任意に置換されていてよい Y 環 [(Z)<sub>n</sub>-Y-] をイミダゾピリジン環に導入する方法である。工程 1 はスキーム A-1 の工程 3 と同様に行うことができる。工程 2 は、イミダゾピリジン環の 3 位をハロゲン化する工程で、ジメチルホルムアミド、アルコール、ジクロロメタン、あるいはクロロホルムなどの溶媒中 1 等量から 1.2 等量の *N*-ヨードスクシンイミド、*N*-ブロモスクシンイミドあるいは *N*-クロロスクシンイミドを氷冷下から 60℃ で加えることで、それぞれヨウ素化物、プロモ化物、あるいはクロロ化物 (7-b) を得ることができる。これらの溶媒は、水を含んでいてもよい。または、ジメチルホルムアミド、アルコール、水、酢酸などの溶媒中、氷冷下から室温で、1 等量から 1.2 等量のヨウ素あるいは臭素を加えることによってもヨウ素化物あるいはプロモ化物を得ることができる。この反応は、炭酸水素ナトリウムあるいは炭酸水素カリウムなどの塩基存在下で行うこともできる。工程 3 はスキーム A-1 の工程 2 と同様に行うことができるが、(7-b) のイミダゾピリジン環上 3 位のハロゲン原子が塩素の場合には、J. P. Wolfe and S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 2413 に記載の方法でパラジウム触媒のリガンドとして、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ジフェニルを用いることにより、室温から 80℃ の温度でカップリング反応を

行わせることができる。

また、スキームA-1の一般式(1-e)で表される化合物は、(7-b)をスキームA-1の工程4と同様の方法で脱保護した後、スキームA-1の工程2の方法と同様の条件でクロスカップリングすることにより得ることもできる。

スキームA-8



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、 $Q$ は、前記で定義される  $(Z)_n$  ( $n=0, 1, 2$  または  $3$  個の置換基  $Z$  を表す) によって任意に置換されていてよい  $Y$  環  $[(Z)_n-Y-]$  を示し、 $Y$  環はアリール基、ヘテロアリール基、あるいは環内に二重結合をもつ非芳香族シクロ環基を表す。 $Y$  環が、環内に二重結合をもつ非芳香族シクロ環基を表す場合には、 $Q-Br$  (I、OTf) の  $Br$ 、I あるいは OTf の結合位置はビニル型置換基をとるものとする。 $PG$  はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、 $L$  はトリアルキルスズ、ホウ酸、環状あるいは非環状のホウ酸エステルで表される基をあらわす。

スキームA-8の方法は、イミダゾピリジン環のトリアルキルスズ誘導体、ホウ酸あるいはホウ酸エステル誘導体(8-a)を合成し、 $Q[(Z)_n]$ によって任意に置換されていてよい  $Y$  環  $[(Z)_n-Y-]$  のハライドあるいはトリフラートすなわち  $(Z)_n-Y-Br$  (I、OTf) と反応させる方法である。この方法により、 $Y$  環が非芳香族シクロ環基であるスキームA-1の一般式(1-d)で表せられる化合物も合成することができる。

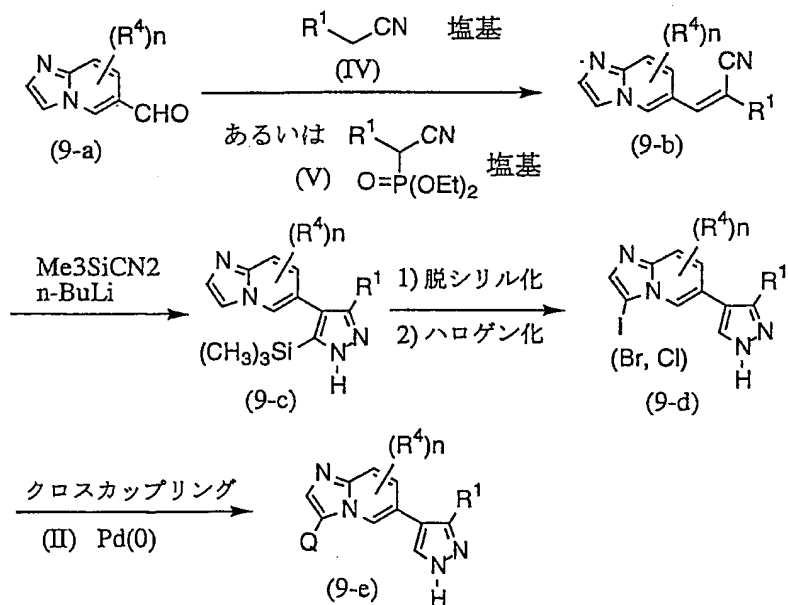
工程1は(7-b)を(1)-n-ブチルリチウムによるリチオ化または、イソプロピルマグネシウムハライドとのトランスメタレーションによる Grignard 試薬の調整後、塩化トリ-n-ブチルスズを加えてトリブチルスズ誘導体を合成する工程、あるいは、(2) トルエンやキシレン溶液中テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム存在下、ビス(トリ-n-ブチルスズ)と加熱してトリブチルスズ誘導

体を合成する工程、あるいは(3) (7-b)を*n*-ブチルリチウムによるリチオ化あるいはイソプロピルマグネシウムハライドによる Grignard 試薬の調整後、トリイソプロピルボロン酸エステルを加え、加水分解してホウ酸誘導体を合成する工程、あるいは、(4) T. Ishiyama et. al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995)に記載された方法で、ボロン酸エステルを合成する工程を示す。

工程2は、イミダゾピリジン環とQ-Br (I, OTf)とのクロスカップリングの工程をあらわし、スキームA-1の工程2と同様の条件で(1-d)を合成することができる。

特開平 8-183787 号に開示されている方法を用いて、イミダゾ[1, 2-a]ピリジンカルボキシアルデヒド(9-a)を出発原料としてスキームA-8に示されるルートでピラゾール環を構築することもできる。

スキームA-9



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される(Z) $n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基 Z を表す) によって任意に置換されていて、もよい Y 環  $[(Z)_n-Y]$  を示し、Y 環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を表す。(II)は、スキームA-1で示された構造式を表す。

アルデヒド(9-a)を*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、



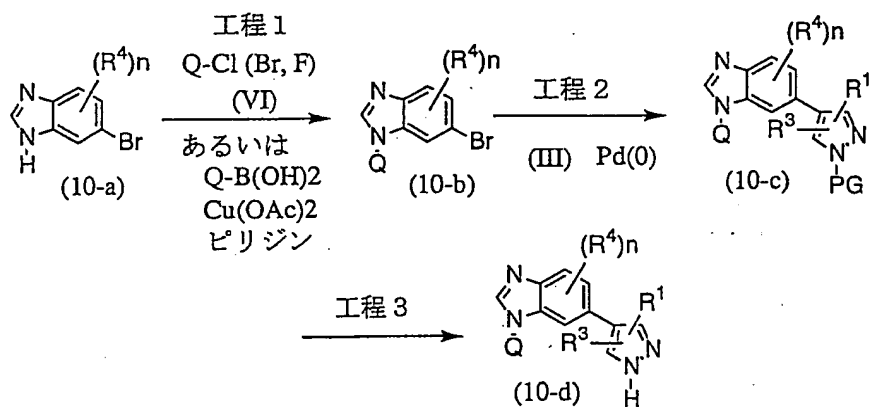
アルコールなど反応を阻害しない溶媒中、水素化ナトリウムあるいはナトリウムメトキシドなどの塩基の存在下で (IV) と反応させるか、あるいはアルデヒド (9-a) を (V) で表わされる化合物と Wittig 反応することにより、オレフィン (9-b) を合成し、つづいて T. Aoyama et. al., Tetrahedron Letters, 25, 433 (1984) に記載の方法に従い (9-b) を *n*-ブチルリチウムおよびトリメチルシリルジアゾメタンと低温で反応させることでピラゾール環 (9-c) を構築する方法である。

(9-d) を合成するための脱シリル化は通常の方法、たとえばテトラブチルアンモニウムフルオライドで処理することで達成できる。ハロゲン化はスキーム A-1 の工程 1 と同様に行うことができる。脱シリル化とハロゲン化の順序はどちらを先におこなってもよい。(9-d) のクロスカップリングで Q 環を導入する反応は、スキーム A-1 工程 2 と同様な条件で行うことができる。

一般式 (I) において、X (含窒素縮合芳香族複素環式基) が、ベンズイミダゾール環である場合には、「製造方法 B」で合成することができる。

#### 「製造方法 B」

##### スキーム B-1



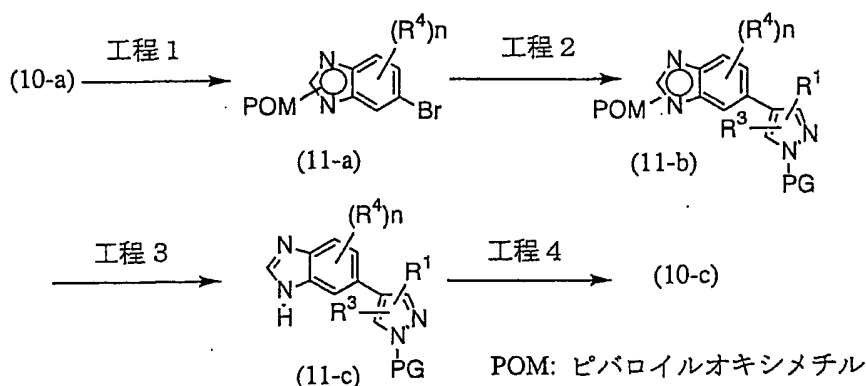
式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、 $Q$  は、前記で定義される (Z)  $n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基  $Z$  を表す) によって任意に置換されていてもよい Y 環 [(Z)  $n$ -Y-] を示し、Y 環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を表す。(III) は、スキーム A-1 で定義された構造式を表し、 $PG$  はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基を表す。

工程 1 はベンズイミダゾールの窒素に Q [(Z)<sub>n</sub>] によって任意に置換されていてもよい Y 環 [(Z)<sub>n</sub>-Y-] を導入する工程である。Y 環にニトロ基、カルボニル基などの電子吸引基の置換基をもつ場合、あるいは Y 環がピリジンなど電子欠乏性の環の場合には、N, N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシドなどの溶媒中でトリエチアミンあるいは炭酸カリウムなどの塩基存在下、(10-a) とアリールハライドあるいはヘテロアリールハライド (VI) とを室温から 180℃、好ましくは 60℃ から 140℃ で加熱することで (10-b) を合成することができる。

あるいは、P. Y. S. Lam et. al., Tetrahedron Letters 39, 2941 (1998) の方法に従い、(10-a) をジクロロメタン中でアリールボロン酸 Q-B(OH)<sub>2</sub>、Cu(OAc)<sub>2</sub>、およびピリジンなどの塩基とを室温から 60℃ で反応させることも (10-b) を合成することができる。反応生成物は、(10-b) およびその位置異性体の混合物として得られるが、工程 1 の反応後のカラム精製あるいは工程 2 でのカラム精製によって分離することができる。

工程 2 は (10-b) とピラゾール誘導体 (III) とのパラジウム触媒によるカップリング工程、工程 3 は、ピラゾール保護基の脱保護の工程を表し、それぞれスキーム A-1 の工程 3、工程 4 と同様に行うことができる。これらの工程により一般式 (10-c) および (10-d) で表わされる化合物を得ることができる。

(10-c) は、スキーム B-2 に示されるルートにより合成することもできる。  
スキーム B-2



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される (Z)

$n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基  $Z$  を表す) によって任意に置換されていて  
もよい  $Y$  環  $[(Z)_n-Y]$  を示し、 $Y$  環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を  
表す。 $PG$  はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などのアミノ基の保護基をあら  
わし。また、 $POM$  は、ピバロイルオキシメチル基を示す。

工程 1 はピバロイルオキシメチル基でベンズイミダゾールの窒素を保護する工  
程である。 $N, N$ -ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、トリエルアミンあるいは  
炭酸カリウムなどの塩基の存在下 (10-a) とピバロイルオキシメチルクロリド  
とを反応させる反応で (11-a) を合成することができる。

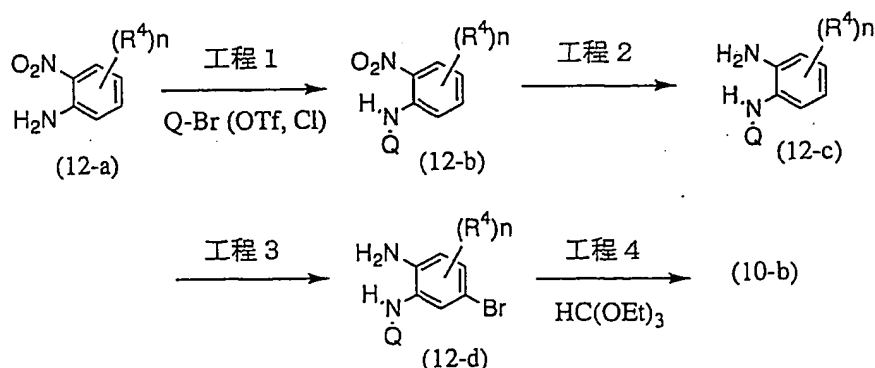
工程 2 は、スキーム A-1 の工程 3 と同様の工程である。

工程 3 は、ピバロイルオキシメチル基の脱保護の工程で、アルコールやテトラヒ  
ドロフランなどの溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムあるいは水酸化リチ  
ウムなどのアルカリ水溶液と反応させることで加水分解する工程である。

工程 4 は、置換基  $Q$  をベンズイミダゾールに導入し (10-c) を得る工程で、(1  
1-c) と  $Q-Cl$  ( $Br, F$ ) で表されるアリールハライドやヘテロアリールハ  
ライドあるいは  $Q-B(OH)_2$  で表されるアリールボロン酸やヘテロアリールボ  
ロン酸から、スキーム B-1 の工程 1 と同様にして行うことができる。反応で生成  
する (10-c) の位置異性体は、カラム精製操作で分離することができる。

スキーム B-1 の一般式 (10-b) は、スキーム B-3 に示されるルートにより  
合成することもできる。

スキーム B-3



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、 $Q$  は、前記で定義される ( $Z$ )

$n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基  $Z$  を表す) によって任意に置換されていて  
もよい  $Y$  環  $[(Z)_n-Y]$  を示し、 $Y$  環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を  
表す。

工程 1 は (12-a) による  $Q$  [アリールハライド (またはトリフラート) あるいは  
ヘテロアリールハライド (またはトリフラート)] のアミノ化の反応である。S.  
L. Buchwald et. al., J. Org. Chem. 65, 1144-1157 (2000)、J. Org. Chem. 65,  
1158-1174 (2000) あるいは、M. Nishiyama et. al., Tetrahedron Letters 39,  
617-620 (1998) に記載の方法に従いこの反応を行うことができる。パラジウム触  
媒としてトリスジベンジリデンアセトンニパラジウム  $[Pd_2(dba)_3]$  あるいは酢酸パ  
ラジウムとトリ  $t$ -ブチルホスフィン、2-(ジ- $t$ -ブチルホスフィノ) ジフェ  
ニル、あるいは 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル  
(BINAP) などの各種ホスフィンから選ばれたリガンドとを組み合わせた触媒  
系を用いることができるが、これらのパラジウム触媒に限定されない。塩基として  
は炭酸セシウム、 $t$ -ブトキシナトリウムあるいはリン酸カリウムを用いることが  
できる。パラジウム触媒と塩基の存在下で、(12-a) と  $Q-Br$  ( $Cl$ , あるいは  
 $OTf$ ) とをトルエン、キシレン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオ  
キサンなどの溶媒中で、60℃から 140℃で加熱することにより、(12-b)  
を得ることができる。

工程 2 はニトロ基の還元で、(12-b) をメタノール、エタノール、水などの  
溶媒中、あるいはこれらの混合溶媒中で塩化アンモニウムの存在下、鉄粉を加え 5  
0℃から還流温度で加熱攪拌するか、あるいは、メタノール、エタノールあるいは  
酢酸エチルなどの溶媒中、水素雰囲気下でパラジウム-炭素、白金、あるいは、ラ  
ネーニッケルを触媒として接触還元することにより (12-c) を得ることができ  
る。

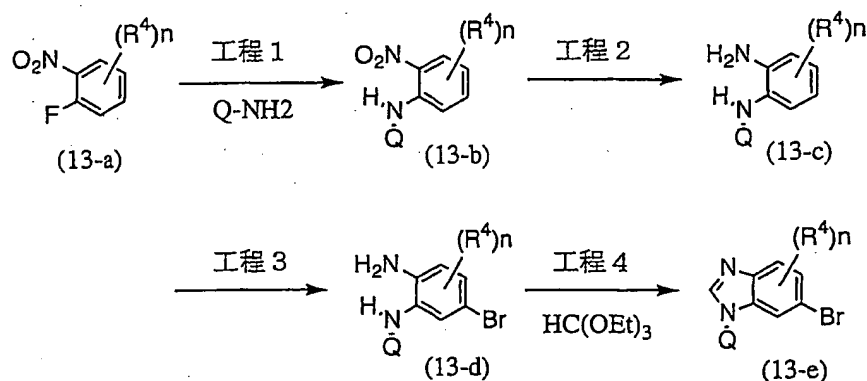
工程 3 は、ブロム化の工程で、(12-c) を  $N, N$ -ジメチルホルムアミド、  
メタノール、エタノールなどの溶媒中、氷冷から室温で  $N$ -ブロモスクシンイミド  
を加えることにより得ることができる。

工程 4 は、ベンズイミダゾール環の構築の工程で、(12-d) をオルトギ酸エ

チルあるいはオルトギ酸メチルと加熱還流することで(10-b)が得られる。

スキームB-1の一般式(10-b)で表すことができる化合物は、スキームB-4で示される方法でも合成することができる。また、この合成方法により、一般式(I)において、X(含窒素縮合芳香族複素環式基)が、ベンズイミダゾールであり、Y環が非芳香族シクロ環基である化合物を得ることができる。

スキームB-4



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される(Z)n ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基Zを表す) によって任意に置換されていてよいY環[(Z)n-Y-]を示し、Y環はアリール基、ヘテロアリール基、あるいは非芳香族シクロ環基を表す。

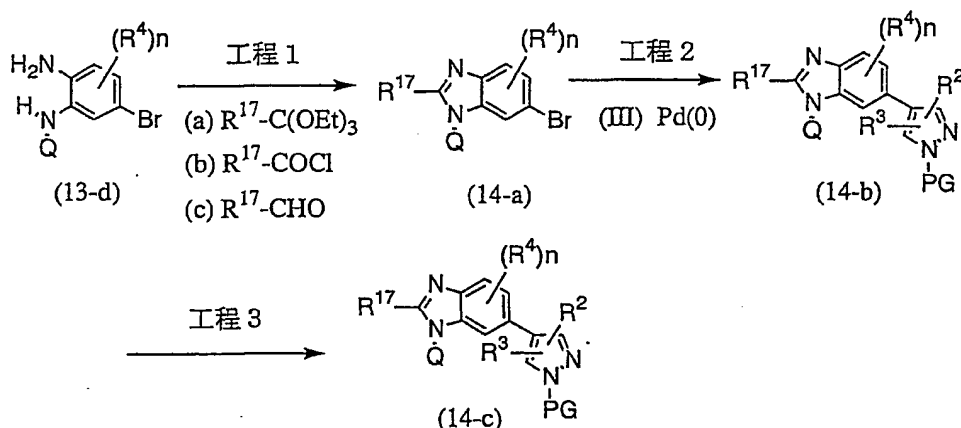
工程1は、任意にn個( $n=0, 1$  または 2)の置換基 $\text{R}^4$ を有していてもよい1-フルオロ-2-ニトロベンゼン誘導体の $\text{Q-NH}_2$ によるアミノ化の工程を示す。Qが、4-アミノピペラジンあるいは3-アミノ-8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクタンなどの含窒素非芳香族シクロ環基の場合、環内の二級アミンの水素は、置換基Zで置換されているものとする。(13-a)と $\text{Q-NH}_2$ をN, N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシドの溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウムあるいはトリエチルアミンなどの塩基の存在下で、80℃から120℃に加熱することで、(13-b)が得られる。

工程2、工程3、工程4はそれぞれスキームB-3の工程2、工程3、工程4と同様の反応工程である。これらの工程により(13-b)から(13-c)、(13-d)、および(13-e)が得られる。Y環がアリール基あるいはヘテロアリー

ル基である場合には、(13-e)はスキームB-1の一般式(10-b)と同等である。スキームB-1の工程2、工程3と同様の工程により、(13-e)からスキームB-1の一般式(10-d)に対応する化合物を得ることができる。

一般式(I)において、X(含窒素縮合芳香族複素環式基)が、ベンズイミダゾールであり、ベンズイミダゾールの2位に置換基をもつ化合物はスキームB-5あるいはスキームB-6により合成することができる。

スキームB-5



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、 $Q$ は、前記で定義される(Z) $n$  ( $n=0, 1, 2$ または3個の置換基 $Z$ を表す)によって任意に置換されていてもよいY環[(Z) $n$ -Y-]を示し、Y環はアリール基、ヘテロアリール基、あるいは非芳香族シクロ環基を表す。 $R^{17}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基をあらわす。

工程1は、(13-d)からベンズイミダゾールの2位が $R^{17}$ で置換された(14-a)を合成する方法で、カルボン酸( $R^{17}-COOH$ )および、その誘導体を反応させることで、(14-a)を合成することができる。主な合成方法としては、

(a)  $R^{17}-C(O-低級アルキル基)_3$ と加熱還流する方法、(b) 酸クロリド( $R^{17}-COCl$ )をトリエチルアミンなどの塩基の存在下でジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ピリジンなどの溶媒中で反応させ(14-a)と $R^{17}-COOH$ とのアミドを形成させた後、トルエンあるいはベンゼンを溶媒として $p$ -トルエ

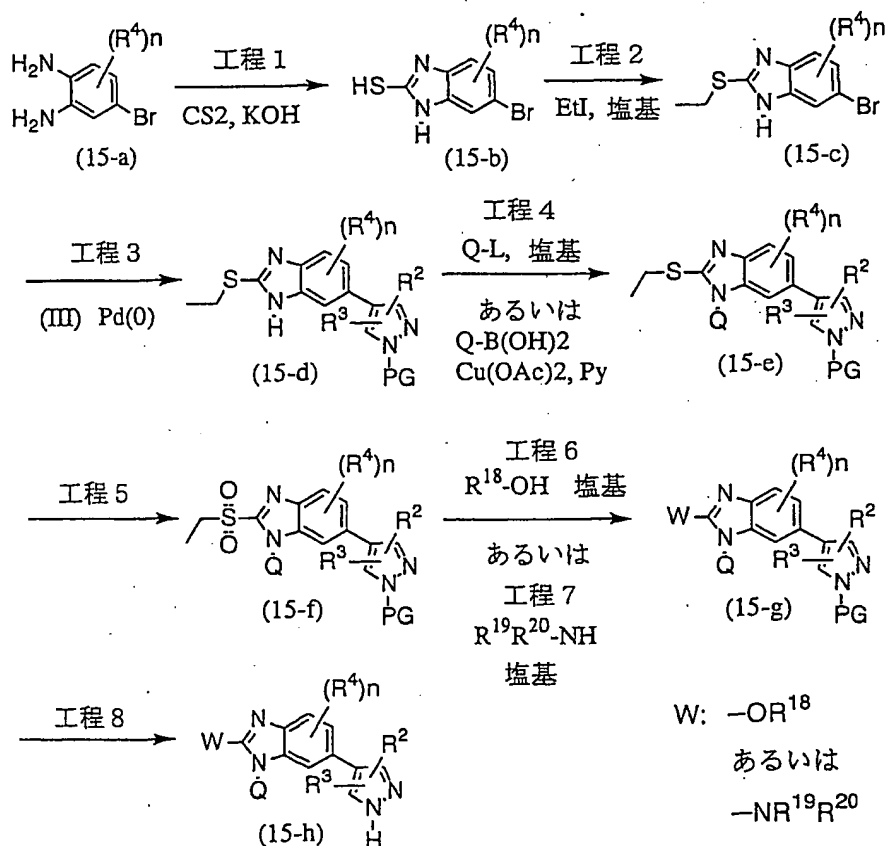
ンスルホン酸などの酸触媒存在下で加熱し、脱水縮環させる方法、(c) アルデヒド ( $R^{17}-CHO$ ) とアルコール溶媒中で塩酸あるいは硫酸などの酸触媒と加熱し脱水縮環させる方法などがあげられる。

工程 2 は、(14-a) とスキーム A-1 で示される構造式 (III) とのパラジウムを触媒とするカップリング反応で、スキーム B-1 の工程 2 と同様の反応により (14-b) を得ることができる。

工程 3 は、ピラゾールの脱保護の工程で、スキーム B-1 の工程 3 と同様な方法により一般式 (14-c) で表される化合物を得ることができる。

一般式 (I) において、X (含窒素縮合芳香族複素環式基) が、ベンズイミダゾールであり、ベンズイミダゾールの 2 位にスルファニル基、アルコキシ基あるいはアミノ基などの置換基をもつ化合物はスキーム B-6 によっても合成することができる。

スキーム B-6



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される $(Z)_n$  ( $n=0, 1, 2$ あるいは3個のZを表す)によって任意に置換されていてもよいY環 $[(Z)_n-Y]$ を示し、Y環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を表す。Wは、 $OR^{18}$ あるいは、 $NR^{19}R^{20}$ を表す。 $R^{18}$ および $R^{19}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、 $R^{20}$ は水素原子、低級アルキルあるいは置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基である。また、 $NR^{19}R^{20}$ において、 $R^{19}$ と $R^{20}$ は一緒になってヘテロシクロ環を形成していてもよい。

工程1は、2位にチオール基をもつベンズイミダゾールを合成する工程で、(15-a)をメタノールあるいはエタノール中で二硫化炭素および水酸化カリウムと加熱することで(15-b)が得られる。工程2は、チオールをアルキル化しチオエーテルを合成する工程で、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、N、N-ジメチルホルムアミド中で(15-b)とヨウ化エチルを氷冷下から室温で反応させることで(15-c)が得られる。工程3、工程4はそれぞれスキームB-1の工程2、工程1と同様な工程で、それぞれ(15-d) (15-e)を与える。

工程5は、アルキルスルファニル基をアルキルスルホニル基に酸化する工程で、スキームA-5の工程1と同様に行うことができる。(15-e)の酸化により(15-f)が得られる。

工程6、工程7は、それぞれ、(15-f)のエタンスルホニル基をアルコキシ基( $OR^{18}$ )もしくはアミン( $NR^{19}R^{20}$ )で置換する工程を表す。工程6は、スキームA-5の工程2と同様の反応条件を表し、(15-f)から(15-g)において $W=OR^{18}$ であるエーテルが得られる。

工程7は、スキームA-5の工程3と同様の反応条件を表し、(15-f)から(15-g)において $NR^{19}R^{20}$ であるアミン誘導体 that 得られる。

工程8は、ピラゾールの脱保護基の工程で、スキームB-1の工程3と同様に行うことができ、(15-h)を得ることができる。

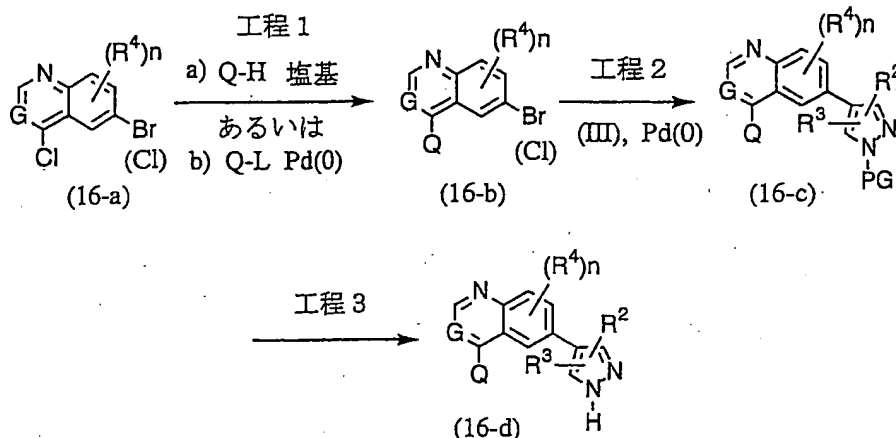
一般式(I)において、X(含窒素縮合芳香族複素環式基)が、キナゾリンあるい



はキノリンである場合には、「製造方法C」で合成することができる。

「製造方法C」

スキームC-1



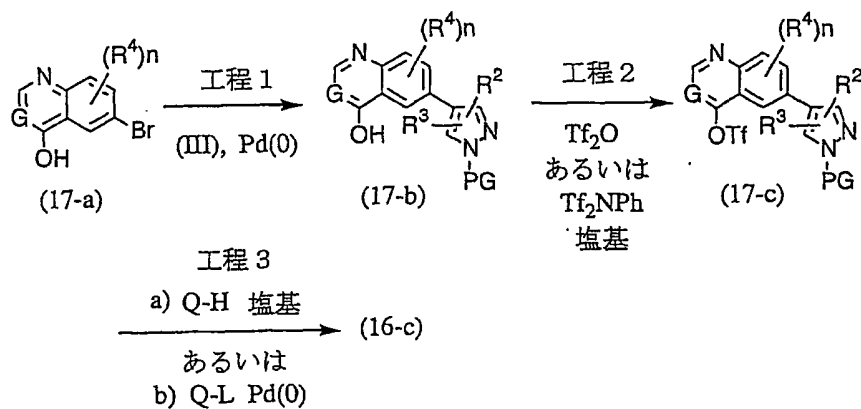
式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、GはNあるいはCHをあらわし、Qは、前記で定義される (Z)<sub>n</sub> (n=0, 1, 2または3個の置換基Zを表す) によって任意に置換されていてもよいY環[(Z)<sub>n</sub>-Y-]を示す。(III)はスキームA-1で示されたピラゾール誘導体の構造式を表す。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基を表し、Lはトリアルキルスズ、ホウ酸、環状あるいは非環状のボロン酸エステルで表される基を表わす。

工程1は、(16-a)に置換基Qを導入する工程をあらわす。Q-Hが、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジンなど環状アミン誘導体である場合、工程1の1)の方法で、Q-Lとのクロスカップリングの場合には、工程1の2)の方法で合成される。工程1の1)は、Q-Hと(16-a)を炭酸カリウムあるいはトリエチルアミンなどの塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンあるいはジメチルスルホキシドなど反応を阻害しない溶液中で室温あるいは150℃までの温度で加熱することで(16-b)を得る反応である。また、工程1の2)の方法は、スキームA-1の工程2と同様の反応であり、適当な温度調節のもとで、パラジウム触媒下、(16-a)とQ-Lとのカップリングにより、キナゾリン環の4位に選択的にQを導入することができる。ただし、この方法は構造式(16-a)が、キナゾリン(G=N)の場合に適用することができる。

工程 2 は、(16-b) とピラゾール誘導体 (III) とのパラジウム触媒クロスカップリング反応の工程で、A-1 の工程 3 と同様の方法により (16-c) を与える。工程 3 はピラゾール保護基の脱保護の工程を示し、スキーム A-1 の工程 4 と同様な反応により、(16-d) が得られる。

(16-c) は、スキーム C-2 に示されるようなルートにより合成することもできる。

スキーム C-2



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、GはNあるいはCHをあらわし、Qは、前記で定義される  $(Z)_n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基 Z を表す) によって任意に置換されていてもよい Y 環  $[(Z)_n-Y]$  を示す。(III) はスキーム A-1 で示されたピラゾール誘導体の構造式を表す。PG はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、L はトリアルキルスズ、ホウ酸、環状あるいは非環状のボロン酸エステルを表わす。

(17-a) を出発物質とし、先にピラゾール環との結合を行い、その後、置換基 Q を導入する方法である。

工程 1 は、スキーム A-1 の工程 3 と同様の反応で、(17-b) を得ることができる。

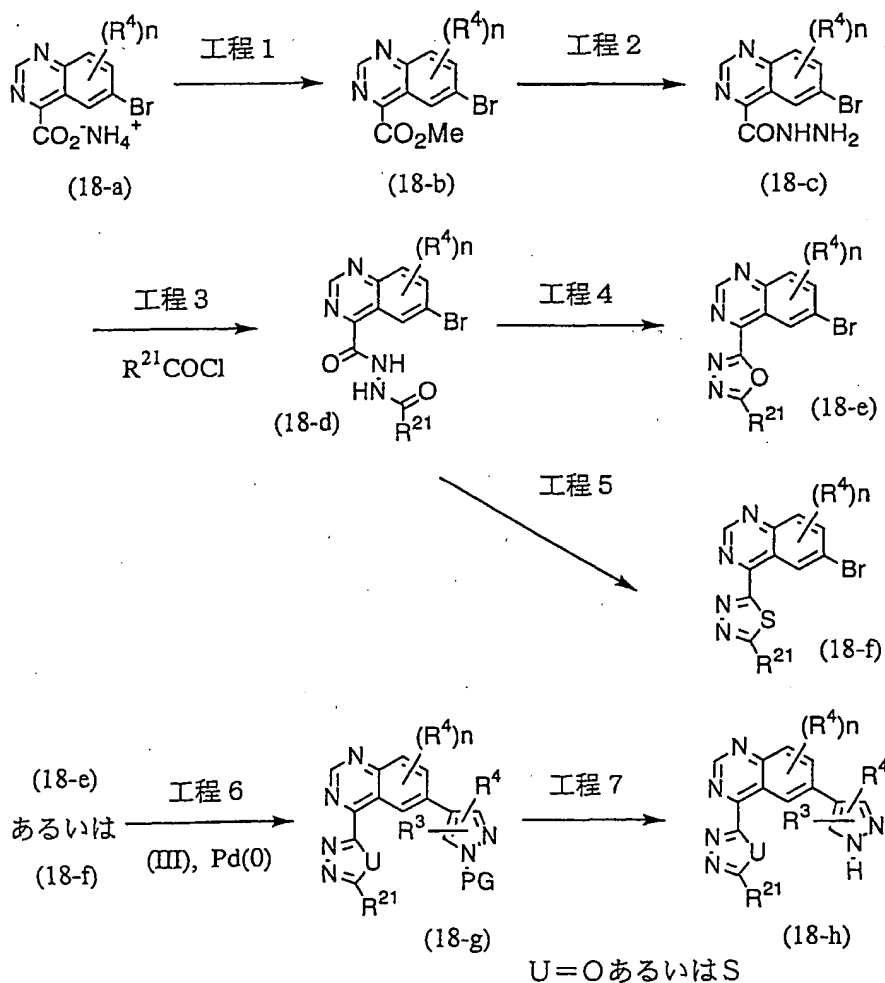
工程 2 は、(17-b) の水酸基をトリフレート基に変換する反応で、 $-70^\circ\text{C}$  あるいは  $20^\circ\text{C}$  まで温度でトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応するか、トリエチルアミンあるいは水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、N-フェニル-ピ

ス（トリフルオロメタンスルホンイミド）と反応させることで（17-c）を得ることができる。

工程3は（17-c）に置換基Qを導入する方法で、スキームC-1の工程1の1）あるいは2）と同様な工程である。この場合、（17-a）がキナゾリン環（G=N）の場合でもキノリン環（G=CH）の場合でもこの工程を適用でき、（16-c）を合成することができる。

一般式（I）において、X（含窒素縮合芳香族複素環式基）がキナゾリン環、Yが、1, 3, 4-オキサジアゾール環、あるいは1, 3, 4-チアジアゾール環である場合には、スキームC-3のルートで合成することができる。

スキームC-3



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される $(Z)_n$  ( $n=0, 1, 2$ または3個の置換基Zを表す)によって任意に置換されていて、もよいY環 $[(Z)_n-Y]$ を示す。Uは、OあるいはSを表す。(I I I)はスキームA-1で示されたピラゾール誘導体の構造式を表す。 $R^{21}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基を表わす。

(18-a)は、W.L.F. Armarego et. al., J. Chem. Soc. (B), 452 (1967)に記載されている方法に従い合成することができる。

工程1は、(18-a)のカルボン酸アンモニウム塩をカルボン酸メチルエステルに変換する工程である。(18-a)を触媒量の硫酸存在下、メタノールと加熱還流することにより(18-b)を得ることができる。

工程2、工程3は、スキームA-2の工程5、工程6と同様の条件下で行われ、それぞれ、一般式(18-c)、(18-d)で表される化合物を与える。

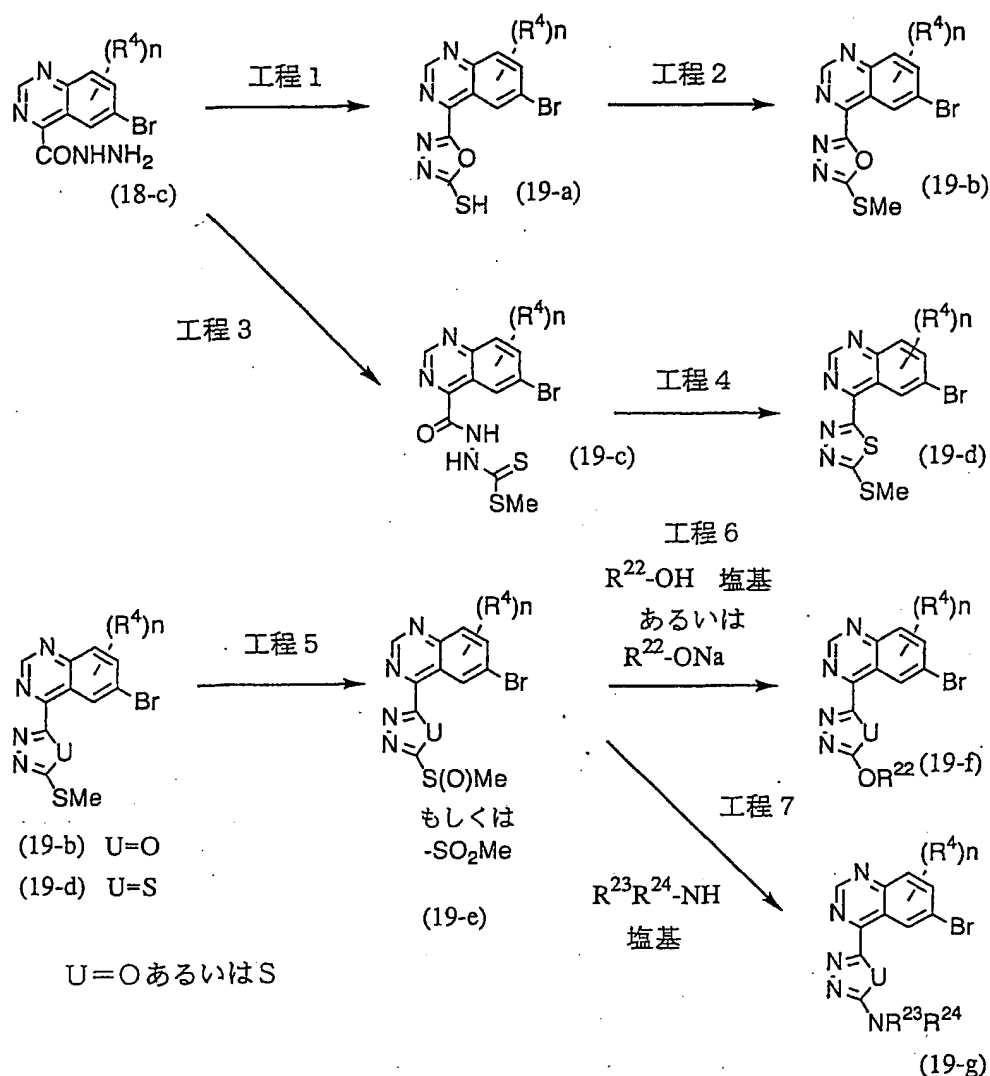
工程4は、(18-d)の1, 3, 4-オキサジアゾール環の環化工程で、スキームA-2の工程7と同様に行われ、(18-e)が得られる。

工程5は、(18-d)の1, 3, 4-チアジアゾール環の環化工程で、スキームA-2の工程8と同様の条件で(18-f)が得られる。

工程6は、(18-e)あるいは(18-f)とピラゾール誘導体(I I I)とのパラジウム触媒クロスカップリング反応の工程、工程7はピラゾール保護基の脱保護の工程で、それぞれスキームA-1の工程3、工程4と同様の方法で行われる。工程6により、一般式(18-g)、工程7により一般式(18-h)で表される化合物を得ることができる。

スキームC-3の一般式(18-e)および一般式(18-f)において、置換基 $R^{21}$ が、スルファニル基、アルコキシ基、あるいはアミノ基である化合物は、スキームC-4で合成することができる。

スキームC-4



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Uは酸素あるいは硫黄を表し、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、R<sup>24</sup>は水素原子、低級アルキルあるいは置換されていてもよいC<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルキル基である。また、NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>において、R<sup>23</sup>とR<sup>24</sup>は一緒になってヘテロシクロ環を形成していてもよい。

工程1は、スキームC-3の(18-c)から5位にチオール基を有する1, 2, 4-オキサジアゾール環を構築する工程であり、工程2は、ヨウ化メチルによるチオール基のメチル化の工程である。それぞれ、スキームA-4の工程3、工程4と

同様に行うことができ、(19-b)を与える。工程2で、ヨウ化メチルの替わりに置換されていてもよいアルキルハライドを同様に反応させることで、対応するアルキルスルファニル基を導入することができる。

工程3、工程4は、5位にチオール基を有する1, 2, 4-チアジアゾール環を構築する工程であり、スキームA-4の工程5、工程6と同条件下で行うことができ、(19-d)を与える。

工程5は、(19-b)または(19-d)のメタンスルファニル基の酸化の工程で、スキームA-5の工程1と同条件下で行うことができ、酸化の程度に応じて、それぞれ出発物質に対応するメタンスルフィニル基、または、メチルスルホニル基(19-e)を得ることができる。メタンスルフィニル基、およびメチルスルホニル基ともに次の置換反応に使用することができる。

工程6は、アルコキシ基による置換の工程を示し、スキームA-5の工程2と同じ条件により、アルコキシ基で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環、および1, 2, 4-チアジアゾール環(19-f)を得ることができる。

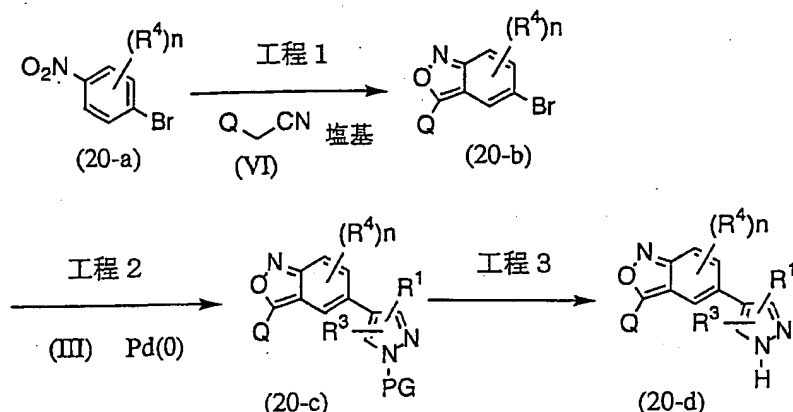
工程7は、アミノ基による置換の工程を示し、スキームA-5の工程3と同じ条件により、アミノ基で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環、および1, 2, 4-チアジアゾール環(19-g)を得ることができる。

(19-b)、(19-d)、(19-f)および(19-g)は、スキームC-3の工程6および工程7と同じ条件でピラゾール誘導体(III)とカップリング反応とそれに続くピラゾール保護基の脱保護を行うことができ、一般式(I)において、Xがキナゾリンであり、Y環が1, 2, 4-オキサジアゾール環、あるいは1, 2, 4-チアジアゾール環でありさらにこれらの環が、アルキルスルファニル基、アルコキシ基あるいはアミノ基で置換されている化合物を得ることができる。

一般式(I)において、X(含窒素縮合芳香族複素環式基)が、2, 1-ベンゾイソキサゾールである場合には、「製造方法D」で合成することができる。

「製造方法D」

スキームD



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、(III)はスキームA-1で示される構造式を表す。Qは、前記で定義される  $(\text{Z})_n$  ( $n=0, 1, 2$  あるいは 3 個の Z を表す) によって任意に置換されていてもよい Y 環  $[(\text{Z})_n-\text{Y}]$  を示し、構造式 (VI) 中の Q はアリール基、ヘテロアリール基をあらわす。

工程 1 は、J. S. Baum et. al., J. Org. Chem., 52, 2983 (1987) で記載される方法に準じて Q を含有するベンゾイソオキサゾール環を合成する工程である。

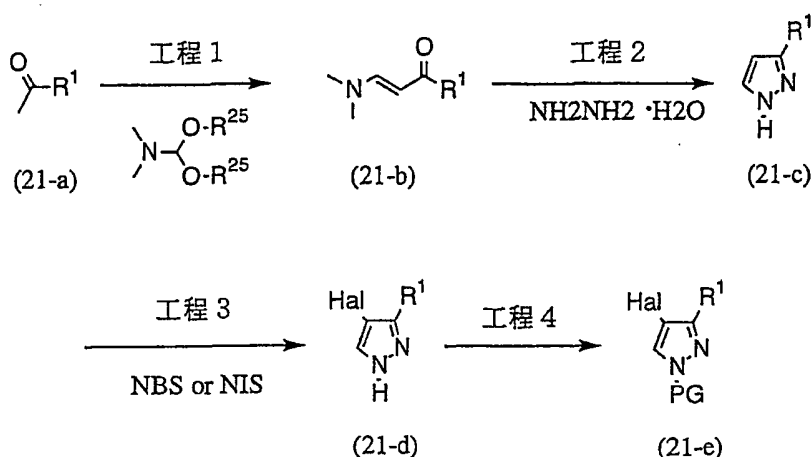
(20-a) と (VI) を t-ブタノール、メタノールなどのアルコールあるいはアルコールとテトラヒドロフラン混合液中に氷冷下から  $40^\circ\text{C}$  でカリウム t-ブトキシド、ナトリウムメトキシドあるいは水酸化カリウムなどの塩基の存在下で反応させることで (20-b) を得ることができる。工程 2、工程 3 は、それぞれスキーム A-1 で示される工程 3、工程 4 と同様の反応を示す。

製造方法 A、B、C および D で使用される 3 位あるいは 5 位が  $\text{R}^1$  あるいは  $\text{R}^3$  で置換されたピラゾール誘導体 (III) は「製造方法 E」で合成することができる。

#### 「製造方法 E」

ピラゾールの 3 位に置換されていてもよいアリール基、あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基をもち、1 位に保護基をもち 4 位がハロゲン原子で置換されたピラゾールはスキーム E-1 で合成することができる。

#### スキーム E-1



式中、 $R^1$ は、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、 $R^{25}$ は、低級アルキル基をあらわす。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、Halは臭素、あるいはヨウ素のハロゲン原子を表す。

工程1は、(21-a)と $N,N$ -ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、あるいは、 $N,N$ -ジメチルホルムアミドジエチルアセタールとを80℃から還流温度まで加熱し反応させる工程を示し、(21-b)を得ることができる。

工程2は、ヒドラジン-水和物と(21-b)とを反応させピラゾール環を構築する工程を示す。(a)エタノール中でヒドラジン-水和物と加熱還流するか、あるいは(b)メタノール、エタノールなどの溶媒中で少量の酢酸を加え氷冷下から室温で攪拌することにより、(21-c)が得られる。

工程3は、ピラゾール4位のハロゲン化の工程で、(21-c)を $N,N$ -ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、 $N$ -ブロモスクシンイミドあるいは $N$ -ヨードスクシンイミドを加え0℃から100℃で反応させることで、(21-d)が得られる。

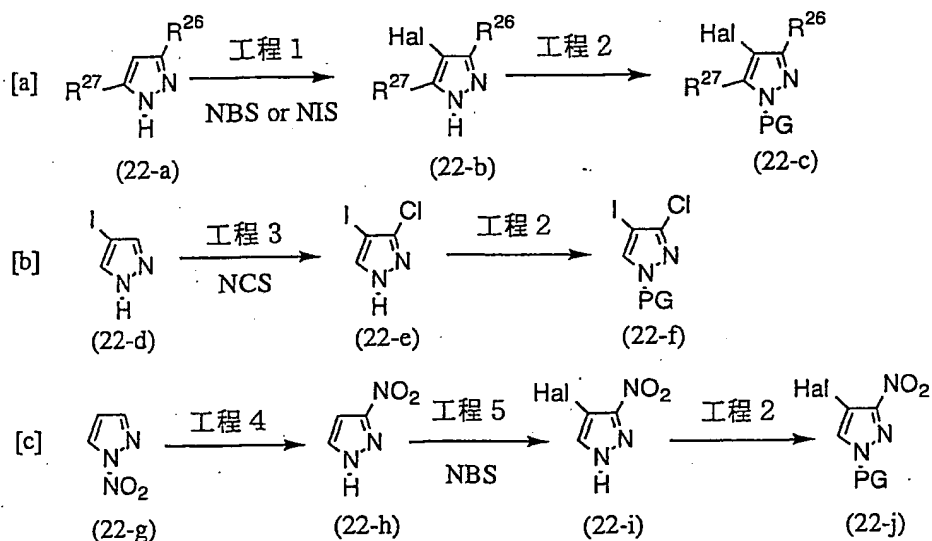
工程4はピラゾールに保護基を導入する工程で、保護基の種類により一般に知られた適切な条件で行うことができる。例えば、トリチル基の場合には、トリエチルアミンなどの塩基の存在下 $N,N$ -ジメチルホルムアミドなどを溶媒として、室温から100℃で反応させ(21-e)を得ることができる。テトラヒドロピラニル基の導入の場合には、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン、 $p$ -トルエンスルホン酸



などの酸触媒をテトラヒドロフランなどの溶媒中で室温から50℃で反応させることにより(21-e)を得ることができる。保護基導入により生成した位置異性体は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製や再結晶により分離可能である。(21-c)のハロゲン化と保護基の導入の工程は前後してもよく、(21-c)を工程4の方法で保護基を導入し、次に工程3の方法でハロゲン化を行い(21-e)を得ることもできる。

ピラゾールの3位がアリール基、ヘテロアリール基以外の各種置換基であり、1位に保護基をもち4位がハロゲン原子で置換されたピラゾールはスキームE-2あるいはスキームE-3で合成することができる。

スキームE-2



式中、 $\text{R}^{26}$ および $\text{R}^{27}$ は、分枝していてもよい低級アルキル基を表す。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、Halは臭素、あるいはヨウ素のハロゲン原子を表す。

上記スキームはピラゾール1位に保護基をもち4位がハロゲン原子で置換され、3位に[a]アルキル基、[b]ハロゲン原子、[c]ニトロ基をもつピラゾール誘導体の合成方法を示す。

[a]の工程1はピラゾール4位のハロゲン化、工程2は保護基の導入の工程で、それぞれスキームE-1の工程3、工程4と同様の反応により(22-c)が得ら

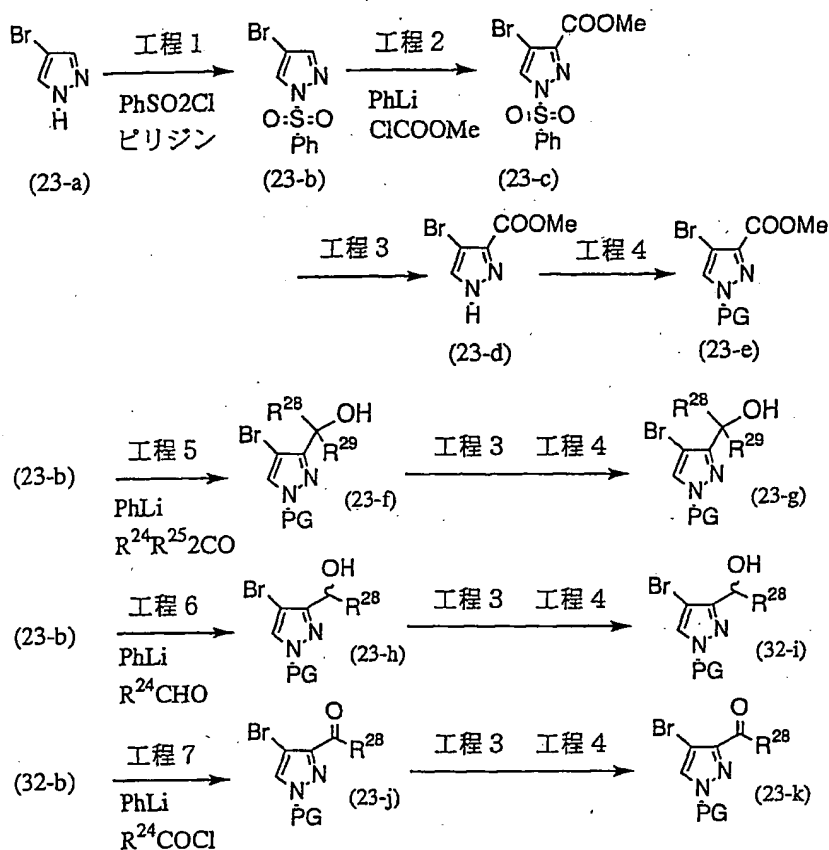
れる。以下、ピラゾール3位の置換基の種類にかかわらず保護基導入の方法は、工程2と同様にして行うことができる。

[b]の工程3は、ピラゾール3位にクロロ化する工程で、(22-d)を*N*、*N*-ジメチルホルムアミド中、*N*-クロロスクシンイミドと60℃から80℃で加熱することにより、(22-e)が得られ、これに保護基を導入し、(22-f)を得ることができる。

[c]の工程4は、ピラゾールの3位をニトロ化する工程で、Janssen et.al., J. Org. Chem., 36, 3081 (1971)に記載されている方法に従い行われる。すなわち、市販の化合物(22-g)をアニソール中140℃から150℃で加熱することにより、ニトロ基が転位した化合物(22-h)を得ることができる。工程5は、ピラゾール4位のハロゲン化の工程で工程1と同様にして行うことができる。工程2により保護基を導入し、(22-j)を得ることができる。

ピラゾールの3位がカルボン酸エステルおよびその誘導体であり、1位に保護基をもち4位がハロゲン原子で置換されたピラゾールはスキームE-3で合成することができる。

スキームE-3



式中、 $R^{28}$ および $R^{29}$ は、低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルコキシ基などで置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわす。

(23-e) は M. D. Erion and M. Rydzewski, *Nucleosides & Nucleotides*, 16, 315-337 (1997) に記載の方法に準じて合成することができる。

工程 1 は、(23-a) のピラゾール 1 位をベンゼンスルホニル基により保護する工程で、塩基の存在下、ベンゼンスルホニルクロリドと加熱することで (23-b) が得られる。

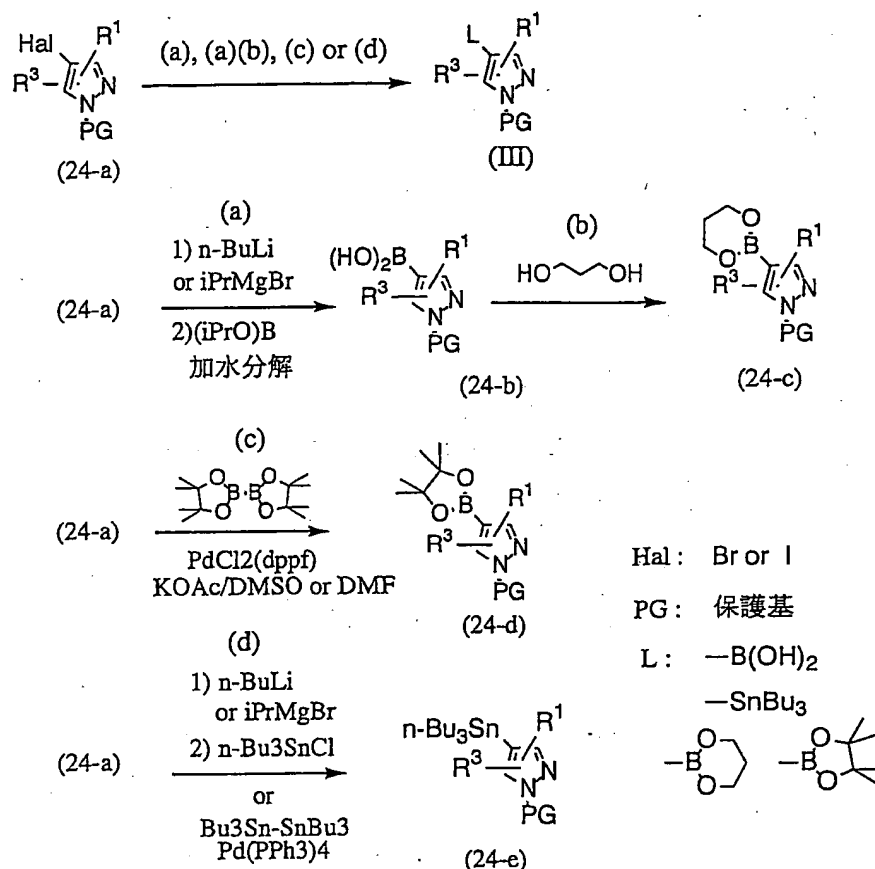
工程 2 は、(23-b) を無水エーテル中  $-70^\circ\text{C}$  から  $0^\circ\text{C}$  でフェニルリチウムあるいは、*t*-ブチルリチウムによりピラゾール 5 位をリチオ化した後、 $-70^\circ\text{C}$  から  $0^\circ\text{C}$  でクロロ炭酸メチルと反応させ、メトキシカルボニル基を導入する反応で、(23-c) を得ることができる。

工程 3 はベンゼンスルホニル基の脱保護の反応で、アルカリあるいは含水溶媒と加熱することで (23-d) が得られる。工程 4 で適切な保護基を導入し (23-e) を得ることができる。

工程 5、工程 6、工程 7 は、それぞれ (23-b) をリチオ化した後、(a) ケトン  $R^{24}R^{25}CO$ 、(b) アルデヒド  $R^{24}CHO$ 、(c) 酸クロリド  $R^{24}COCl$  と反応させる工程を示す。それぞれの生成物 (23-f)、(23-h)、(23-j) に対して、工程 3、工程 4 と同様の条件により保護基の変換を行い、続いて [d] の場合と同様に工程 8 (脱保護) と工程 2 (保護基導入) により、(23-g)、(23-i)、(23-k) が得られる。

製造方法 A、B、C あるいは D で使用されるピラゾール誘導体 (III) は、スキーム E-1、スキーム E-2 およびスキーム-3 により合成される 4 位がハロゲン原子で置換されたピラゾールからスキーム E-4 で合成することができる。

スキーム E-4



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、Halは臭素あるいはヨウ素原子を表す。Lはトリアルキルスズ、ホウ酸、環状あるいは非環状のボロン酸エステルを表わす。]

ピラゾールの3位がハロゲン原子で置換された一般式(24-a)で示される化合物は、一般式(III)で示されるボロン酸、ボロン酸エステル、あるいは、トリアルキルスズ誘導体に変換することができる。それぞれ、ボロン酸は方法(a)、ボロン酸エステルは方法(a)と(b)、あるいは方法(c)、トリアルキルスズは方法(d)によって合成することができる。

方法(a)は、(24-a)をn-ブチルリチウムあるいはイソプロピルマグネシウムブロミドで処理した後、トリイソプロピルホウ酸エステルと反応させ、続いて水、あるいは塩化アンモニウム水でエステルを加水分解してボロン酸(24-b)を得る方法である。

方法 (b) は、ボロン酸 (24-b) をジクロロメタンあるいはジエチルエーテルなどの溶媒中 1, 3-プロパンジオールと反応させることでボロン酸エステル (24-c) を合成する方法である。

方法 (c) は、(24-a) から直接ボロン酸エステル (24-f) を合成する方法で、Miyaura et al., J. Org. Chem., 60, 7508-7510 (1995) 記載の方法に準じて行うことができる。すなわち、(24-a)、ビス (ピナコレート) ジボロン、酢酸カリウムなどの弱塩基、およびジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] パラジウム ( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ) などのパラジウム触媒を *N*, *N*-ジメチルホルムアミドあるいは、ジメチルスルホキシドなどの溶媒中で加熱することにより (24-d) が得られる。

方法 (d) は、トリ-*n*-ブチルスズ誘導体 (24-e) を合成する方法で、(24-a) を  $-70^\circ\text{C}$  から室温で *n*-ブチルリチウムあるいはイソプロピルマグネシウムブロミドで処理した後、塩化トリ-*n*-ブチルスズと反応させることで得ることができる。あるいは、(24-a) をテトラキス (トリフェニルファスフィン) パラジウムを触媒として、トルエンあるいはキシレンを溶媒として、ビス (トリ-*n*-ブチルスズ) と  $60^\circ\text{C}$  から  $140^\circ\text{C}$  で加熱することによっても得ることができる。

以上の反応終了後、所望により通常の処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人 1 日当たり  $100\mu\text{g}$  ~  $10\text{g}$  であり 1~数回に分けて投与する。

本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる添加剤を配合して常法により

製剤化される。

これらの添加剤としては例えば、糖（乳糖、グルコース、ショ糖など）、糖アルコール（マンニトール、エリスリトールなど）、ケイ酸（無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム）動植物油（大豆油、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）が挙げられる。必要に応じて、低級アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）や精製水を添加し、pH調製のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸のアルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど）、有機塩基（アルギニン、エタノールアミンなど）などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

本発明によると、より優れたSTAT6活性化阻害作用を有する化合物及びその医薬組成物の提供が可能である。顕著な効果を示す薬理実験例を以下に示す。

#### 実験例

以下の実験に従って、本件化合物のSTAT6活性化阻害作用の評価を行った。

##### 1) STAT6 レポーター遺伝子の構築

ヒト免疫グロブリン germline  $\epsilon$  遺伝子プロモーター上のSTAT6結合領域を3個つないだ配列番号1のオリゴヌクレオチドおよびその相補鎖を混合し、熱変性、アニール後、5'および3'末端を制限酵素 Kpn I(宝酒造 Code No. 1068A)および Xba I(宝

酒造 Code No. 1093A)でそれぞれ切断し、pUG-BGH-PLAP ベクター(Molecular Pharmacology, 49: 860-873 1996 に記載)の Kpn I/Xba I 部位にクローニングした。また、基本転写因子を誘導するためにヘルペスウイルスの TK promoter 領域を pUG-BGH-PLAP ベクターの Xba I/Hind III(宝酒造 Code No. 1060A)部位にクローニングした。次に安定発現細胞株をとるためにこのベクターの Sal I(宝酒造, Code No. 1080A)部位にネオマイシン耐性遺伝子 PGK-neo expression cassette を組み込んだ。TK promoter および PGK-neo expression cassette のクローニングは Molecular Pharmacology, 49: 860-873 1996 に従って行った。

(配列番号 1)

5'-AGCGGTACCTCGACTTCCCAAGAACAGAATCGACTTCCCAAGAACAGAAT  
CGACTTCCCAAGAACAGAATCTAGAGCT-3'

下線部はそれぞれ Kpn I 認識部位と Xba I 認識部位である。

## 2) STAT6 発現ベクターの構築

STAT6 遺伝子の開始コドンを含む配列番号 2 のオリゴヌクレオチドとストップコドンを含む配列番号 3 のオリゴヌクレオチドを使用し、ヒト末梢血細胞より RNeasy Mini kit (OIA GEN, Code No. 74104) を用いて Total RNA を調製した。次に、Takara RNA LA PCR kit (宝酒造, Code No. RR012A) にて逆転写反応を行い cDNA を調製し、配列番号 2 および 3 のプライマーを用いて PCR 反応を行い、STAT6 遺伝子の増幅を行った。

(配列番号 2)

5'-CGGAATTCATGTCTCTGTGGGGTCTGGTCTCCA-3'

下線部は EcoR I 認識部位である。

(配列番号 3)

5'-CCGCTCGAGTCACCAACTGGGGTTGGCCCTTAGG-3'

下線部は Xho I 認識部位である。

PCR 産物を EcoR I(宝酒造, Code No. 1040A)および Xho I(宝酒造, 1094A)で消化し、次いで消化したフラグメントをアガロースゲル上で単離した。単離したフラグメントを pcDNA3.1(+) (invitrogen, Code No. U790-20)ベクターの EcoR I/Xho I 消化由来の



ベクターフラグメントに組み込んだ。

### 3) 遺伝子導入および安定発現細胞株の作製

ヒト胎児腎臓由来 293 細胞 (American Type Culture Collection)  $3.0 \times 10^5$  個を、Falcon 組織培養用 6 ウェルプレート (Becton Dickinson, Code No. 35-3046) にまき、一晚培養した。作製した STAT6 レポーター遺伝子 1.5 $\mu$ g、STAT6 遺伝子 1.5 $\mu$ g とリポフェクトアミン (GIBCO BRL, Code No. 18324-012) 20 $\mu$ l を OPTI-MEM 培地 (GIBCO BRL, Code No. 31985-070) 0.3ml 中で混合し、室温で 20 分静置した。その後 OPTI-MEM 培地 1.2ml をさらに加えて、牛胎児血清を含まない OPTI-MEM 培地で洗浄した細胞に添加し、2 時間培養した。牛胎児血清を含む培地 1.5ml を添加してさらに 19 時間培養した。培地交換を行い Geneticin (SIGMA, Code No. G-5013) を 1mg/ml になるようにして添加して培養を継続、薬剤耐性細胞を選択した。得られた薬剤耐性細胞を Geneticin 1mg/ml を含む培地に浮遊させ、0.5 個/ウェルとなるように 96 ウェルマイクロプレート (Becton Dickinson, Code No. 35-3072) にまいてクローニングをおこない、IL-4 に応答してアルカリフォスファターゼを発現するクローンを取得した。

### 4) STAT6 活性化阻害試験

STAT6 遺伝子および STAT6 レポーター遺伝子を安定に発現し、IL-4 に応答してアルカリフォスファターゼを発現する細胞を 5000 個/180  $\mu$ l/ウェルとなるように、96 ウェルマイクロプレート (Becton Dickinson, Code No. 35-3072) にまき、一晚培養した。翌日、1.0 mM の本願化合物 (ジメチルスルホキシドに溶解し培地で希釈してジメチルスルホキシド濃度が 0.1% 以下になるようにして使用) およびヒト組み替え型 IL-4 1ng/ml (CALBIOCHEM, Code No. 407635) を添加して 200  $\mu$ l/ウェルとし、16 時間培養後、上清を回収し、回収液を 65 度で 10 分間処理した。次に、蛍光測定用ブラックプレート (大日本製薬、Code No. TS-1001) の各ウェルに炭酸バッファー (16mM NaHCO<sub>3</sub>, 12mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.8mM MgSO<sub>4</sub>) 100 $\mu$ l をいれ、熱処理した培養上清を 10 $\mu$ l 添加した。さらに、各ウェルにルミステイン (株式会社ゲノムサイエンス研究所、Code No. R02-ES) を 50 $\mu$ l 添加し、室温で 1 時間静置した。尚、アルカリフォスファターゼ活性は MicroLumat (EG&G BERTHOLD) で

測定した。

本願化合物の非存在下に IL-4 刺激で誘導されるアルカリフォスファターゼ活性を 100%とした場合の本願化合物の抑制率(%)を以下の式で算出し、IL-4 で誘導されるアルカリフォスファターゼ活性の 5.0 %抑制の本願化合物濃度 (IC<sub>50</sub>) を求めた。

$$\text{抑制率(\%)} = (E - B) / (C - B) \times 100$$

E: 本願化合物の存在下に IL-4 刺激で誘導されるアルカリフォスファターゼ活性

C: 本願化合物の非存在下に IL-4 刺激で誘導されるアルカリフォスファターゼ活性

B: 本願化合物の非存在下、無刺激時に誘導されるアルカリフォスファターゼ活性

表 1 及び表 2 に、IL-4 で誘導されるアルカリフォスファターゼ活性の 50 %抑制の本願化合物濃度 (IC<sub>50</sub>) を示した。

表 1

実施例番号	阻害活性 I C <sub>50</sub>	実施例番号	阻害活性 I C <sub>50</sub>
7 0	++	5 8 3	+++
7 1	++	5 8 4	+++
7 7	+++	6 0 5	+++
7 8	+++	5 8 9	+++
8 7	+++	5 9 2	+++
9 2	+++	5 9 6	+++
1 0 1	++	5 9 8	+++
1 0 2	++	6 0 1	+++
1 0 8	+++	6 2 2	+++
1 0 9	+++	6 2 3	+++
1 1 5	+++	6 2 6	+++
1 2 0	+++	6 2 8	+++
1 4 8	+++	6 2 9	+++
2 0 3	++	6 3 2	++
2 1 2	+++	6 4 4	+++
2 2 4	+++	6 4 8	++
2 2 7	++	6 5 2	+++
2 3 0	+++	6 5 5	++
2 3 9	+++	6 6 1	+++
2 5 4	++	6 6 3	+++
2 6 1	+	6 6 9	+++
2 6 5	++	6 7 0	++
2 8 7	++	6 7 2	+++

534	+++	674	+++
539	+++	676	++
549	+++	678	+++
555	+++	680	+++
556	+++	681	+++
561	+++	688	+++
562	+++	689	+++
557	+++	697	++
576	+++	698	++
580	+++	699	++

上記表の阻害活性 ( $IC_{50}$  値) の記号は、

+++ :  $IC_{50}$  値が 10 nM 未満、

++ :  $IC_{50}$  値が 10 nM 以上 100 nM 未満、

+ :  $IC_{50}$  値が 100 nM 以上 1  $\mu$ M 未満であることを示す。

表 2

実施例番号	阻害活性 $IC_{50}$	実施例番号	阻害活性 $IC_{50}$
700	++	903	+++
701	++	904	+
705	++	905	+
706	+++	906	+
707	++	907	++
712	+++	908	+++
725	+++	909	++
727	+++	910	+++
728	+++	911	+++
729	+++	913	+++
845	+++	914	+++
850	+	921	+++
855	+++	923	+++
856	+	936	+++
866	++	934	+++
869	++	946	+++
872	++	951	++
873	+	952	+++
876	++	955	+++
880	++	957	++
883	+++	963	+++
896	+++	964	+++

887	++	967	+++
889	++	971	+
890	+++	976	+++
892	++	978	+++
895	+++	993	++
894	+++	1000	+++
897	+++	1002	++
899	+++	1007	++
900	++	1032	++
901	+	1034	++
902	+++	1070	++

上記表の阻害活性（ $IC_{50}$ 値）の記号は、

+++： $IC_{50}$ 値が10 nM未満、

++： $IC_{50}$ 値が10 nM以上100 nM未満、

＋： $IC_{50}$ 値が100 nM以上1  $\mu$ M未満であることを示す。

表1及び表2に示すように、本件化合物のアルカリフォスファターゼ50%抑制の濃度（ $IC_{50}$ ）は、極めて低かった。

本件化合物は、極めて優れたIL-4のシグナル伝達阻害作用、及びSTAT6活性化阻害作用を有することは、明らかである。

#### 実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

尚、製造例および実施例中に記載される使用したシリカゲルは、特に記載がない場合には、メルク社製シリカゲル60（340-400 mesh）を示す。NHシリカゲルは、富士シリシア化学株式会社製 プロピルアミンコーティングシリカゲル（200-300 mesh）、NAMシリカゲルはナム研究所社製 極性溶媒対応シリカゲル（NAM200Hシリカゲル）を示す。

#### 〔製造例〕

##### 製造例1

##### 3-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール

4'-フルオロアセトフェノン 25 g と *N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 24 g を 6 時間加熱還流した後、濃縮乾固し赤褐色の固体 34.3 g を得た。これをエタノール 150 mL に溶かし、ヒドラジン 1 水和物 9.9 mL を加え 70℃ で 2 時間加熱した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。酢酸エチルとヘキサンから再結晶して淡黄色の結晶 24.5 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.57(d, J=2.4Hz, 1H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.60(d, J=2.4Hz, 1H), 7.70-7.76(m, 2H)

#### 製造例 2

##### 3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1*H*-ピラゾール

製造例 1 と同様にして、4-(メチルチオ)アセトフェノン 10 g から標題化合物 8.5 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.52(s, 3H), 6.59(d, J=2.4Hz, 1H), 7.30(dt, J=8.8, 2Hz, 2H), 7.61(d, J=2.4Hz, 1H), 7.68(brd, J=8.4Hz, 2H)

#### 製造例 3

##### 3-(4-メトキシフェニル)-1*H*-ピラゾール

4'-メトキシアセトフェノン 24.6 g と *N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 43.5 mL を 24 時間加熱還流した後、濃縮乾固し酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して淡黄色の固体 12.9 g を得た。これをメタノール 130 mL に溶解し、氷冷下酢酸 5.4 mL とヒドラジン 1 水和物 4.6 mL を加え室温で一晩攪拌した。メタノールを留去後、炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで有機層を乾燥し、これを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 8.5 g (無色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.75(s, 3H), 6.58(s, 1H), 6.94(d, J=8.6Hz, 2H), 7.65-7.77(m, 3H)

#### 製造例 4

##### 3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、4'-クロロアセトフェノン 26.2 g から標題化合物 22.5 g (無色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 6.72(d, J=2.0Hz, 1H), 7.44(d, J=8.0Hz, 2H), 7.70-7.88(m, 3H)

#### 製造例 5

##### 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、3', 4'-ジメトキシアセトフェノン 24 g から標題化合物 17.5 g (無色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.73(s, 3H), 3.77(s, 3H), 6.60(s, 1H), 6.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(d, J=8.4Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.62(s, 1H)

#### 製造例 6

##### 4-(1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

製造例 3 と同様の方法で、4-アセチルベンゾニトリル 10 g から標題化合物 8.5 g (無色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 6.71(d, J=2.4Hz, 1H), 7.66(d, J=2.4Hz, 1H), 7.68-7.72(m, 2H), 7.89-7.93(m, 2H)

#### 製造例 7

##### 3-(1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

製造例 3 と同様にして、3-アセチルベンゾニトリル 5.1 g から標題化合物 3.8 g (無色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 6.67(s, 1H), 7.48-7.55(m, 1H), 7.60(d, J=8.6Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 8.04(d, J=8.6Hz, 1H), 8.09 (s, 1H)

## 製造例 8

4-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

3-(4-フルオロフェニル)ピラゾール 24 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 150 mL に溶解し、*N*-ブロモスクシンイミド 28 g を少量ずつ加えた後、2 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて 1 時間攪拌し、生成した個体をろ過し集めた。酢酸エチルに溶解し硫酸マグネシウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製した。得られた固体をジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化し、無色結晶 33.6 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.10-7.17(m, 2H), 7.62(d, J=2.4Hz, 1H), 7.73-7.79(m, 2H)

## 製造例 9

4-ブロモ-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1H-ピラゾール 8.5 g から標題化合物 8.9 g（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 7.33(dt, J=8.4, 2.4Hz, 2H), 7.64(s, 1H), 7.70(dt, J=8.4, 2.4Hz, 2H)

## 製造例 10

4-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール 10.8 g から（反応時間は 24 時間）標題化合物 17.5 g（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.83(s, 3H), 6.92(d, J=8.6Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.66(d, J=8.6Hz, 2H)

## 製造例 11

4-ブロモ-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール 22.5 g から得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 27.6 g（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.53(d, J=8.6Hz, 2H), 7.81(d, J=8.6Hz, 2H), 7.97(br, 1H)

製造例 1 2

4-ブロモ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール 17.5 g から標題化合物 16.8 g (無色結晶、再結晶溶媒: メタノール-酢酸エチル) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.91(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.61(s, 1H)

製造例 1 3

4-(4-ヨード-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

製造例 8 と同様の方法で、4-(1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル 4.25 g と N-ヨードスクシンイミド 6 g から標題化合物 6.82 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.73-7.77(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.96-8.00(m, 2H)

製造例 1 4

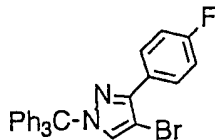
3-(4-ヨード-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

製造例 1 4 と同様に、3-(1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル 3.77 g と N-ヨードスクシンイミド 7.97 g から標題化合物 6.98 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.53-7.60(m, 1H), 7.67(d, J=8.6Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 8.01-8.13(m, 2H)

製造例 1 5



4-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

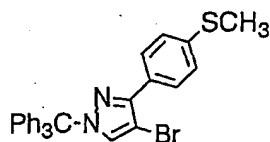


4-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール 33.6 g、トリエチルアミン 25.4 mL、トリフェニルメチルクロリド 45 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 200 mL 中 70℃ で 5 時間加熱した。酢酸エチルを加え、精製する沈殿物をろ過して除去した。濃縮後 NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/ジクロロメタン/酢酸エチル）にて精製し無色結晶 46.7 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.08-7.13(m, 6H), 7.23-7.30(m, 2H), 7.34-7.41(m, 9H), 7.58(s, 1H), 7.74-7.79(m, 2H)

#### 製造例 16



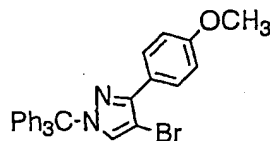
#### 4-ブロモ-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾール

製造例 15 と同様にして、4-ブロモ-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]ピラゾール 7.7 g から標題化合物 13.5 g（無色固体）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.49(s, 1H), 7.15-7.20(m, 6H), 7.24-7.28(m, 2H), 7.30-7.34(m, 9H), 7.36(s, 1H) 7.81-7.85(m, 2H)

#### 製造例 17



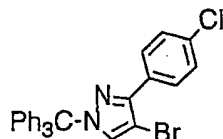
#### 4-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-1*H*-ピラゾール 17.5 g から標題化合物（無色固体）17.0 g を得た。（シリカゲルクロマトグラフィー溶離液：ヘキサン/酢酸エチル）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.81(s, 3H), 6.89-6.94(m, 2H), 7.16-7.21(m, 6H), 7.26-7.34(m, 9H), 7.35(s, 1H), 7.80-7.85(m, 2H)

#### 製造例 18



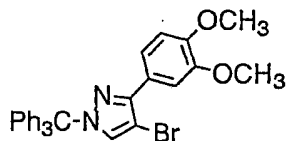
#### 4-ブロモ-3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール 27.6 g から標題化合物 36.8 g (無色結晶、再結晶溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.15-7.20(m, 6H), 7.30-7.36(m, 11H), 7.38(s, 1H), 7.81-7.86(m, 2H)

#### 製造例 19



#### 4-ブロモ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール 16.8 g から標題化合物 15.0 g (無色固体) を得た。(シリカゲルクロマトグラフィー溶離液: ジクロロメタン/酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.88(s, 6H), 6.89(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.22(m, 6H), 7.30-7.35(m, 9H), 7.36 (s, 1H), 7.45(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.49(dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H)

## 製造例 20

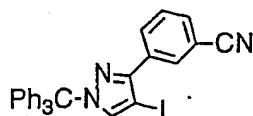
4-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

製造例 15 と同様の方法で、4-(4-ヨード-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル 6.8 g から標題化合物 10 g を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14-7.20(m, 6H), 7.28-7.36(m, 9H), 7.46(s, 1H), 7.64-7.68(m, 2H), 7.99-8.03(m, 2H)

## 製造例 21

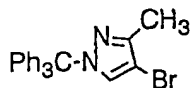
3-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

製造例 15 と同様の方法で、3-(4-ヨード-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル 6.98 g から標題化合物 7.98 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

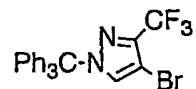
δ: 7.07-7.12(m, 6H), 7.33-7.41(m, 9H), 7.56(s, 1H), 7.66(dt, J=8.0, 0.6Hz, 1H), 7.86(dt, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.03(dt, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.08(dt, J=1.6, 0.6Hz, 1H)

## 製造例 22

4-ブロモ-3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-メチル-1H-ピラゾール 15.3 g から標題化合物 31.9 g (無色結晶、再結晶溶媒: 酢酸エチル) を得た。

## 製造例 2 3

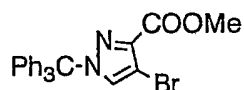
4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 1 5 と同様の方法で、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 11.6 g から標題化合物 20.9 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.09(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.38(s, 1H)

## 製造例 2 4

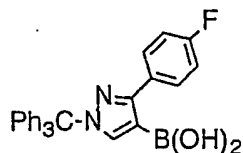
メチル 4-ブロモ-1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート

M. D. Erion, R. M. Rydzewski Nucleoside & Nucleotide, 16, 315 (1997) に記載の方法で合成した 4-ブロモ-1H-3-ピラゾールカルボキシレート 4.5 g から、製造例 1 5 と同様の方法で、標題化合物 5.29 g (無色結晶、再結晶溶媒: ジクロロメタン/ヘキサン) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.88(s, 3H), 7.09-7.14(m, 6H), 7.29-7.36(m, 9H), 7.38(s, 1H)

## 製造例 2 5

3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

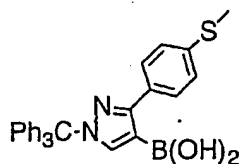
4-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール 47.5 g を無水テトラヒドロフラン 400 mL に溶かし、-70℃で 1.6 M n-

ブチルリチウムのヘキサン溶液 40.7 mL を滴下した。30 分攪拌後、ホウ酸トリイソプロピル 17.2 mL を滴下し  $-70^{\circ}\text{C}$  で 1 時間、 $-40^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。0 $^{\circ}\text{C}$  まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液 50 mL を加え 30 分攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧除去して得られた油状物にトルエンを加えると無色の結晶が生成した。これをろ過して集め、標題化合物 31 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 6.70-6.77(m, 2H), 7.05-7.11(m, 6H), 7.15(d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.22(d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.36(m, 9H), 7.41(s, 1H), 7.72-7.78(m, 2H)

#### 製造例 26



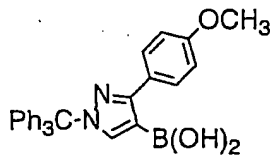
#### 3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾ リルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール 10 g から標題化合物 8.5 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.31(s, 3H), 6.88(dt,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 2H), 7.05-7.11(m, 6H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 7.27-7.36(m, 9H), 7.43(s, 1H), 7.72(dt,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 2H)

#### 製造例 27



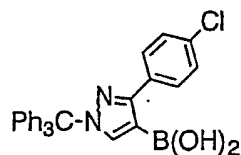
#### 3-(4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール 17 g から標題化合物 4.8 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.72(s, 3H), 6.87(d, J=8.6Hz, 2H), 7.06-7.40(m, 17H), 7.66(d, J=8.6Hz, 2H), 7.68(s, 1H)

製造例 28



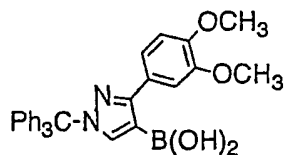
3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール 24.9 g から標題化合物 24.2 g (アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.99(d, J=8.6Hz, 2H), 7.06-7.12(m, 6H), 7.26-7.40(m, 10H), 7.43(s, 1H), 7.74(d, J=8.8Hz, 1H), 7.78(d, J=8.6Hz, 2H)

製造例 29



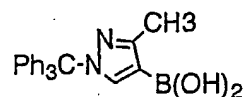
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール 15 g から標題化合物 9.5 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 3.71(s, 3H), 3.72(s, 3H), 6.89(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.40(m, 18H), 7.51(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.68(s, 1H)

### 製造例 3 0



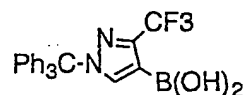
#### 3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

4-ブロモ-3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール 13. 6 g から製造例 25 と同様に反応させた後、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、水から結晶化させ標題化合物 12. 5 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 2.22(d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 3H), 6.99-7.05(m, 6H), 7.28-7.37(m, 9H), 7.60(s, 1H), 7.71(d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 8.25(s, 1H)

### 製造例 3 1



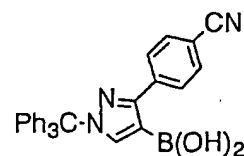
#### 3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 23 化合物) 13. 7 g から標題化合物 11: 4 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.68(s, 1H), 7.10(m, 6H), 7.31(m, 9H), 7.72(s, 1H), 7.87(s, 1H)

### 製造例 3 2



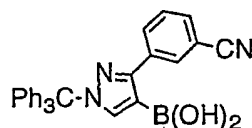
3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

4-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル6gのテトラヒドロフラン溶液に0.75Mイソプロピルマグネシウムブロミド17.2mLを-40℃で滴下し、30分撹拌した。続いて、-40℃でホウ酸トリイソプロピル3.3mLを滴下し、-10℃で2時間撹拌した。室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム溶液20mLを加え30分撹拌した。酢酸エチルで抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去した。トルエン/ヘキサン(2:1)から結晶化し、標題化合物3.45gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.05-7.11(m, 6H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.29-7.38(m, 11H), 7.43(s, 1H), 7.94(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H)

## 製造例 33

3-(3-シアノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

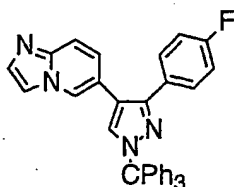
製造例32と同様にして、3-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル2.0gから標題化合物0.78g(無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.05-7.12(m, 6H), 7.28-7.41(m, 10H), 7.53(t, J=7.8Hz, 1H), 7.73(dt, J=1.6, 7.8Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.97(br, 1H), 8.01(dt, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 8.17(s, 1H)

## 製造例 34





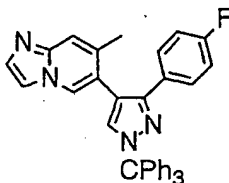
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン 2.2 g、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 25 化合物）6 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 647 mg をエタノール 30 mL、トルエン 30 mL および 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 17 mL 混合液中で窒素気流下 80℃ で 2 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え、硫酸マグネシウムで有機層を乾燥した。ろ過後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をジクロロメタンに溶かして NH シリカゲル（ヘキサン／酢酸エチル）で精製した。得られた固体を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して、標題化合物 4.65 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.93-7.00(m, 2H), 7.02(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.21-7.28(m, 6H), 7.32-7.37(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.44-7.49(m, 2H), 7.49(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 7.53(dt, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.66(d, J=1.6Hz, 1H), 8.01(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 35



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

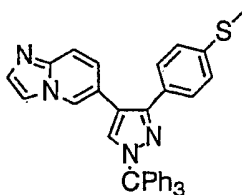
製造例 34 と同様にして、6-ブロモ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

ン1. 2 g、3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例25化合物) 3. 06 gから、標題化合物1. 85 g (無色結晶、再結晶溶媒：酢酸エチル/ジエチルエーテル) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.02(s, 3H), 6.86-6.92(m, 2H), 7.22-7.29(m, 6H), 7.28(s, 1H), 7.32-7.37(m, 9H), 7.40-7.45(m, 2H), 7.46(d, J=0.8, 1H), 7.47(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 7.57(d, J=1.6Hz, 1H), 8.00(s, 1H)

### 製造例36



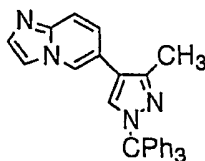
6-[3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

製造例34と同様にして、6-ブロモイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン1.5 gと3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例26化合物) 4 gから標題化合物4 gをアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.46(s, 3H), 7.05(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.15(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.22-7.28(m, 6H), 7.31-7.36(m, 9H), 7.39(s, 1H), 7.43(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.49(dd, J=1.2, 0.8Hz, 1H), 7.53(dt, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.60(d, J=1.2Hz, 1H), 8.03(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

### 製造例37



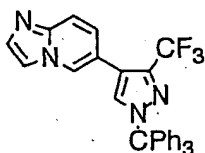
6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]  
ピリジン

製造例 34 と同様の方法で、6-プロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジ 1.9 g と 3-メチルー 1-トリチルー 1 H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 4.4 g から 2.94 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 2.33(s, 3H), 7.09-7.14(m, 6H), 7.26(dd,  $J=9.1, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30-7.40(m, 9H), 7.51(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.54(m, 1H), 7.59(br, 1H), 7.89(brs, 1H), 8.61(brs, 1H)

### 製造例 38



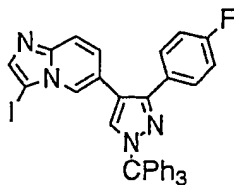
6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ  
[1, 2-a] ピリジン

製造例 34 と同様の反応により 6-プロモイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン 88 mg、3-トリフルオロメチルー1-トリチルー1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 31 化合物）245 mg から標題化合物 226 mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 7.14(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.46(d, J=1.6Hz, 1H), 7.58(m, 1H), 7.61(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.64(d, J=1.6Hz, 1H), 8.16(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

### 製造例 39



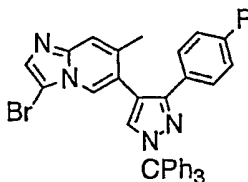
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-  
3-ヨードイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン

製造例34で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン5gを*N,N*-ジメチルホルムアミド50mLに溶かし、*N*-ヨードスクシンイミド2.3gを室温で少しずつ加え1時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌後、酢酸エチルで抽出し水洗し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をNHシリカゲルのカラムに通し精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物6gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.95-7.02(m, 2H), 7.08(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23-7.29(m, 6H), 7.33-7.38(m, 9H)  
7.43-7.49(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.50(dt, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.97(dd, J=1.6,  
0.8Hz, 1H)

製造例40



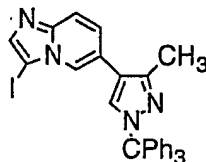
3-ブロモ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピ  
ラゾリル]-7-メチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン

製造例39と同様にして、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-7-メチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン(製造例35化合物)1.5gと*N*-ブロモスクシンイミド0.57gから標題化合物1.44gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.02(s, 3H), 6.87-6.93(m, 2H), 7.23-7.29(m, 6H), 7.32(s, 1H), 7.33-7.37(m, 9H) 7.38-  
7.43(m, 2H), 7.46(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.96(s, 1H)

## 製造例 4 1



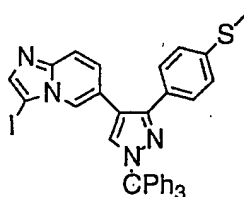
3-ヨード-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ  
[1, 2-a]ピリジン

製造例 3 9と同様にして、6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例 3 7化合物) 2. 84 gとN-ヨードスクシンイミド 1. 54 gから標題化合物 3. 03 gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.46(s, 3H), 7.18-7.24(m, 8H), 7.31-7.36(m, 9H), 7.45(s, 1H), 7.56(dt, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 8.10(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 製造例 4 2



3-ヨード-6-[3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル  
-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

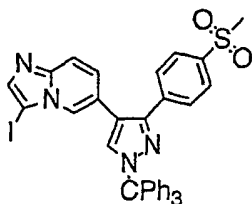
製造例 3 9と同様にして、6-[3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例 3 6化合物) 2. 3 gとN-ヨードスクシンイミド 0. 99 gから標題化合物 2. 7 gを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.45(s, 3H), 7.10(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.17(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.24-7.30(m, 6H), 7.32-7.37(m, 9H), 7.41(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.46(s, 1H), 7.50(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H),

7.66(s, 1H), 7.98(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 4 3



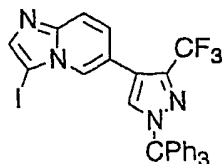
3-ヨード-6-(3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

製造例 4 2 で得られた 3-ヨード-6-(3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン 1.7 g をテトラヒドロフラン 30 mL とメタノール 30 mL の混合溶媒に溶かし、オキソン 3.1 g を含む水溶液 20 mL を数回に分けて加えた。室温で 2 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。NH シリカゲル(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 1.67 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.03(s, 3H), 7.07(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23-7.28(m, 6H), 7.35-7.39(m, 9H), 7.52(s, 1H), 7.54(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.70(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.85(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.98(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 4 4



3-ヨード-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

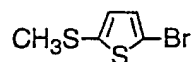
製造例 3 4 と同様に、製造例 3 8 で得られた 6-(3-トリフルオロメチル-1-

トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン 222 mg、  
*N*-ヨードスクシンイミド 111 mg から標題化合物 251 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.50(d, J=0.8Hz, 1H), 7.61(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 8.16(dd, J=2.0, 1.2Hz, 1H)

#### 製造例 4 5



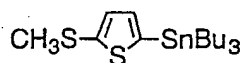
#### 2-ブロモ-5-(メチルスルファニル)チオフェン

2-(メチルスルファニル)チオフェン 3 g を *N*、*N*-ジメチルホルムアミド 20 mL に溶かし氷冷下で *N*-ブロモスクシンイミド 4.23 g を数回に分けて加えた。1 時間攪拌後、チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルで精製 (ヘキサン/酢酸エチル) して標題化合物 4.54 g (油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.44(s, 3H), 6.87(d, J=4.0Hz, 1H), 6.91(d, J=4.0Hz, 1H)

#### 製造例 4 6



#### トリブチル [5-(メチルスルファニル)-2-チエニル] スタナン

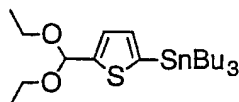
製造例 4 5 で得られた 2-ブロモ-5-(メチルスルファニル)チオフェン 4.5 g を乾燥ジエチルエーテル 50 mL に溶かし、*n*-ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液) 14.6 mL を -70 °C で滴下した。1 時間攪拌後、塩化トリブチルスズ (IV) 6.26 mL を滴下し 30 分攪拌した。室温まで昇温して水を加えジエチルエーテルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。中性アルミナ (溶媒: ジ

エチルエーテル)で精製して、標題化合物 9. 65 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.89(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 9H), 1.06-1.12(m, 6H), 1.33(sext,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H), 1.51-1.60(m, 6H)  
2.50(s, 1H), 7.02(d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 7.15(d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 47



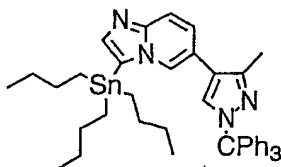
#### トリブチル〔5-(ジエトキシメチル)-2-チエニル〕スタナン

5-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド ジエチルアセタール 8 g から製造例 46 と同様にして、標題化合物 17. 1 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.89(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 9H), 1.05-1.1(m, 6H), 1.25(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H), 1.27-1.38(m, 6H) 1.50-1.60(m, 6H), 3.54-3.72(m, 4H), 5.78(d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.04(d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 7.18(dd,  $J=3.4$ , 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 48



#### 6-(3-メチル-1-トリブチル-1H-4-ピラゾリル)-3-(1,1,1-トリブチルスタニル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン

製造例 41 で得られた 3-ヨード-6-(3-メチル-1-トリブチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン 906 mg のテトラヒドロフラン溶液に  $-70^\circ\text{C}$  で *n*-ブチルリチウム (1.5Mヘキサン溶液) 1.17 mL を滴下し 30 分攪拌後、塩化トリブチルスズ 0.07 mL を加え 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモン水溶液を加え酢酸エチルで抽出後、NHシリカゲルクロマト (ヘキサン

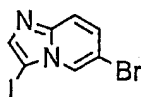


／酢酸エチル) で精製して標題化合物 500mg を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.91(t, J=7.2Hz, 9H), 1.07-1.15 (m, 6H), 1.34(sext. J=7.2Hz, 6H), 1.53-1.65(m, 6H), 2.41(s, 3H), 7.16(dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 7.17-7.24(m, 6H), 7.30-7.37(m, 9H), 7.93 (s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.58(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.10(dd, J=1.2, 0.8Hz, 1)

#### 製造例 49



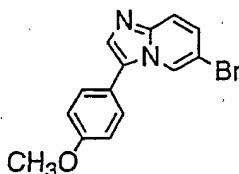
#### 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン 9g の *N*、*N*-ジメチルホルムアミド溶液 100mL に *N*-ヨードスクシンイミド 10.7g を数回に分けて加え 2 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え 1 時間攪拌後、水を加えて生成した結晶をろ過し集めた。テトラヒドロフラン-エタノールから再結晶し標題化合物 13.5g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.29(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.51(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 8.28(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 50



#### 6-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

4-メトキシフェニルボロン酸 1.69g のジエチルエーテル 15mL 懸濁液に 1,3-プロパンジオール 0.81mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。生成した水を

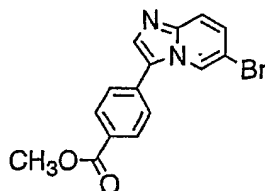
除き、有機溶媒を減圧留去し、油状物を得た。これに、6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン（製造例49化合物）2.7g、リン酸カリウム3.5g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム483mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド40mLを加え、窒素雰囲気下90℃で3時間加熱攪拌した。不要物をろ過し、溶媒を留去した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物2gを油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.89(s, 3H), 7.07(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.25(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.45(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.59(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.98(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI)303(MH<sup>+</sup>)

#### 製造例51



#### 4-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸メチルエステル

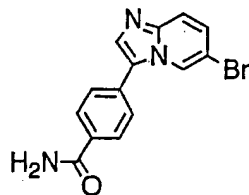
T. Ishiyama et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) に従って調製した4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチルエステル2.3g、6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン（製造例49化合物）2.0g、リン酸カリウム2.5g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム360mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド30mLを窒素雰囲気下100℃で加熱した。不要物をろ過し、溶媒を留去した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、酢酸エチルから再結晶して標題化合物1.39g（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.97(s, 3H), 7.32(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.62(d, J=9.6Hz, 1H), 7.65(dt, J=8.8, 2.0Hz,

2H), 7.79(br.s, 1H), 8.21(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 8.50(br.s, 1H)

## 製造例 5 2



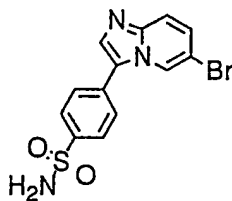
### 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

製造例 5 1 と同様に、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド 1.31 g と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (製造例 4 9 化合物) 1 g から標題化合物 228 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 5.75(br.s, 1H), 6.18(br.s, 1H), 7.31(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.61(d, J=9.6Hz, 1H), 7.66(d, J=8.8, 2H), 7.76(s, 1H), 7.99(d, J=8.8, 2H), 8.47(dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H)

## 製造例 5 3

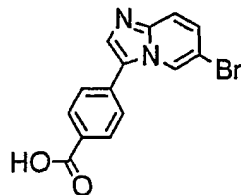


### 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ベンゼンスルホンアミド

4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 900 mg と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (製造例 4 9 化合物) 646 mg から標題化合物 187 mg を無色結晶として得た (酢酸エチル/メタノールから再結晶)

MS m/e (ESI) 352 (MH<sup>+</sup>)

## 製造例 54

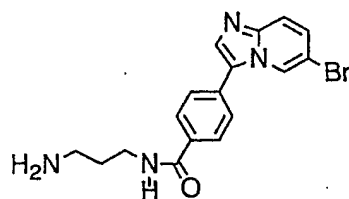
4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸

製造例 51 で得られた 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸メチルエステル 1.39 g をテトラヒドロフラン 20 mL、メタノール 10 mL に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 4 mL を加え室温で 2 時間攪拌した。2 N 塩酸で中和後、水を加え析出する結晶をろ過し集め、エタノールで洗浄して標題化合物 1.21 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.45(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.83(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 8.07(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.76(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 55

N1-(3-アミノプロピル)-4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

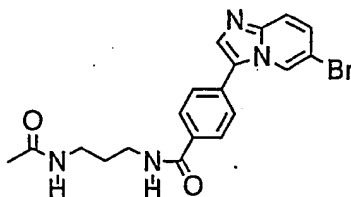
製造例 54 で得られた 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸 500 mg、*t*-ブチル-N-(3-アミノプロピル)カルバメート 302 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 317 mg および 1-オキシベンゾトリアゾール 224 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド中室温で一晩放置した。溶媒を留去後 NH シリカゲルで精製 (酢酸エ

チル) し無色アモルファス 730 mg を得た。440 mg をトリフルオロ酢酸 15 mL に溶かし室温で 1 時間放置した。トリフルオロ酢酸を留去して炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した結晶をろ過し集めた。エタノールから再結晶し、標題化合物 264 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.60(quint, J=6.8Hz, 2H), 2.59(t, J=6.8Hz, 2H), 3.29(br. s, 2H), 3.30-3.36(m, 2H), 7.42(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.78(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.65(t, J=6.8Hz, 1H), 8.47(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 56



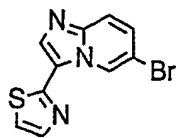
N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

製造例 55 で得られた N1-(3-アミノプロピル)-4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド 50 mg のピリジン 0.5 mL 溶液中に氷冷下で無水酢酸 0.025 mL を加え 1 時間攪拌した。水を加えて析出する結晶をろ過で集め乾燥し標題化合物 38 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.64(quint, 6.8Hz, 2H), 1.80(s, 3H), 3.08(q, 6.8Hz, 2H), 3.28(q, 6.8Hz, 2H), 7.44 (dd, 9.6, 1.6Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.79(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.87(t, J=5.6Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.99(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.56(t, J=5.6Hz 1H), 8.71(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 57



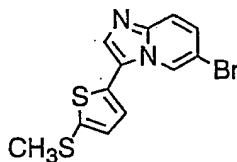
2- (6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール

2- (1, 1, 1-トリブチルスタニル) -1, 3-チアゾール 4. 3 g、6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 49 化合物) 3. 23 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 578 mg をキシレン中 110℃ で 10 時間加熱した。溶媒を留去後、NH シリカゲルカラム (溶媒: ヘキサン-ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶して標題化合物 2.06 g を無色結晶としてを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.30(d, J=3.2Hz, 1H), 7.41(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.61(dd, J=9.6, 0.4Hz, 1H), 7.90 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 9.91(dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H)

製造例 58



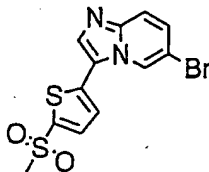
6-ブロモ-3- [5- (メチルスルファニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

製造例 57 と同様にして、トリブチル [5- (メチルスルファニル) -2-チエニル] スタナン (製造例 46 化合物) 4. 65 g と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 49 化合物) 3. 10 g から標題化合物 2 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.57(s, 3H), 7.13(d, J=3.6Hz, 1H), 7.15(d, J=3.6Hz, 1H), 7.29(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.56(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 8.49(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 59



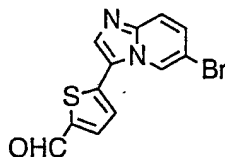
6-ブロモ-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 58 で得られた 6-ブロモ-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 1.5 g のテトラヒドロフラン 20 mL とメタノール 20 mL の混合溶液にオキシソ 5.84 g の水溶液 14 mL を加え、5 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液で処理し酢酸エチルで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して標題化合物 461 mg を黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.27(s, 3H), 7.33(d, J=3.6Hz, 1H), 7.38(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.56(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.81(d, J=3.6Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 8.52(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 60



5-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チオフェンカルボキシアルデヒド

製造例 57 と同様にして、トリブチル[5-(ジエトキシメチル)-2-チエニル]スタナン（製造例 47 化合物）7 g と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 49 化合物）4 g から 6-ブロモ-3-[5-(ジエトキシ

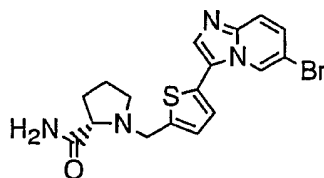
メチル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 4. 2 g を褐色油状物として得た。

6-ブロモ-3-[5-(ジエトキシメチル)-2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 4 g をテトラヒドロフラン 20 mL とメタノール 20 mL に溶かし、2 N 塩酸 5 mL を加えて室温で 1 時間放置した。炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 11 に調節し、ジクロロメタンで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製して、標題化合物 2. 3 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.38(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.43(d, J=3.6Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.86(d, J=3.6Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 8.64(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 7.96(s, 1H)

#### 製造例 6 1



(2 S) - 1 - [ 5 - ( 6 - ブロモイミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - チエニル ] メチル } テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキシアミド

製造例 6 0 で得られた 5 - ( 6 - ブロモイミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - チオフェンカルボキシアリデヒド 3 0 0 mg と L - プロリンアミド 1 2 6 mg のテトラヒドロフラン溶液に酢酸 0. 0 6 mL とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2 7 6 mg を加え窒素雰囲気下、室温で 1 2 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、酢酸エチル / メタノール / ジエチルエーテルから結晶化し、標題化合物 3 1 5 mg を無色結晶として得た。

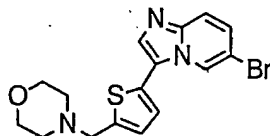
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.80-1.90(m, 1H), 1.94-2.05(m, 1H), 2.22-2.33(m, 1H), 2.45-2.55(m, 1H), 3.20-3.34 (m,



2H), 3.86(d, J=14.0Hz, 1H), 4.12(d, J=14.0Hz, 1H), 5.39(s, 1H), 7.02(d, J=3.6Hz, 1H), 7.13(d, J=3.6Hz, 1H), 7.20-7.30(br.s, 2H), 7.29(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.58(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 8.49(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 6 2



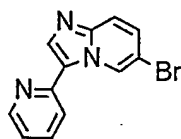
4-[[5-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル]モルホリン

製造例 6 1と同様にして、5-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-2-チオフェンカルボキシアルデヒド(製造例 6 0化合物) 300mgとモルホリン 90mgから標題化合物 310mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.57(br. s, 4H), 3.73-3.79(m, 6H), 7.02(d, J=3.6Hz, 1H), 7.13(d, J=3.6Hz, 1H), 7.28(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.56(dd, J=9.6, 0.4Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 8.49(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H)

## 製造例 6 3



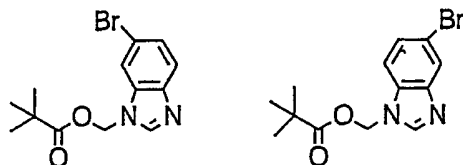
6-ブロモ-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

製造例 5 7と同様にして、6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例 4 9化合物) 1.29gと2-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジン 1.77gから表題化合物 784mgを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.19(ddd, J=4.8, 2.0, 2.0Hz, 1H), 7.36(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.59(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.75(m, 2H), 8.13(s, 1H), 8.29(1H, dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 10.16(brs, 1H)

## 製造例 6 4



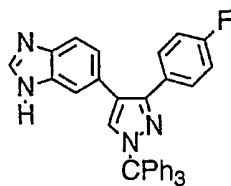
(6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) メチルピバレートと  
(5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) メチルピバレートの  
1 : 1 の混合物

6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール 0.76 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 10 mL に溶解し、クロロメチルピバレート 0.61 mL と炭酸カリウム 0.69 g を加えて窒素雰囲気下、室温で一昼夜攪拌した。水、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物 1.17 g を淡肌色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.14(s, 4.5H), 1.16(s, 4.5H), 6.07(s, 1H), 6.09(s, 1H), 7.42-7.48(m, 1.5H), 7.65-7.73(m, 1H), 7.95-7.97(m, 0.5H), 8.07(s, 0.5H), 8.08(s, 0.5H)

## 製造例 6 5



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-  
1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール

製造例 3 4 と同様の方法で、製造例 6 4 で得られた (6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) メチルピバレートと (5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) メチルピバレートの 1 : 1 の混合物 0.6 g と 3

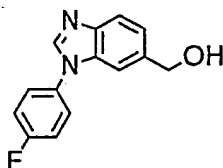
— (4-フルオロフェニル) — 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 1.3 g から、{6- [3- (4-フルオロフェニル) — 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] — 1*H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-1-イル} メチルピバレートと {5- [3- (4-フルオロフェニル) — 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] — 1*H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-1-イル} メチルピバレートの 1 : 1 の混合物 0.88 g を無色アモルファスとして得た。このものをメタノール 10 mL に溶解し、水素化ナトリウム 84 mg を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。水を加えてジエチルエーテルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製して標題化合物 0.64 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.84-6.91 (m, 2H), 7.12-7.46 (m, 21H), 7.91-7.95 (m, 1H)

MS m/e (ESI) 521 (MH<sup>+</sup>)

#### 製造例 66



[1- (4-フルオロフェニル) — 1*H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-6-イル]

メタノール

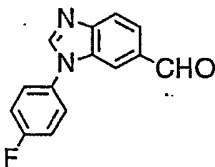
メチル 1*H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-6-カルボキシレート 5 g、4-フルオロフェニルボロン酸 7.9 g、酢酸銅 (II) 7.7 g、ピリジン 4.6 mL、4 Å モレキュラーシーブス 10.5 g、ドライジクロロメタン 100 mL の混合液を室温で 24 時間攪拌した。セライトにて濾過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製してメチル 1- (4-フルオロフェニル) — 1*H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-6-カルボキシレート

4. 4 g を無色結晶として得た。このものをテトラヒドロフラン 45 mL に溶解し、リチウムアルミニウムハイドライド 0.62 g を氷冷攪拌下加えて窒素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。氷水に反応液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 1.24 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 4.45-4.65(br, 2H), 5.20-5.25(m, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 1H), 7.43-7.52(m, 3H), 7.66-7.74(m, 3H), 8.46(d, J=1.6Hz, 1H)

#### 製造例 67



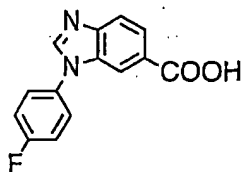
#### 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボアルデヒド

製造例 66 で得られた [1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル] メタノール 1.88 g と二酸化マンガン 8.1 g をアセトン 80 mL 中、室温で 8 時間攪拌した。セライトで濾過し、溶媒を減圧留去して標題化合物 1.62 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.48-7.54(m, 2H), 7.77-7.82(m, 2H), 7.85(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.93(d, J=8.4Hz, 1H), 8.10-8.13(m, 1H), 8.79(s, 1H), 10.05(s, 1H)

#### 製造例 68



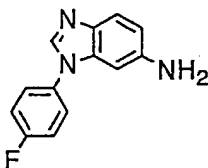
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

製造例 67 で得られた 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボアルデヒド 1.62 g をジメチルアセトアミド 33 mL に溶解し、水 16.5 mL、亜塩素酸ナトリウム 5.25 g、リン酸二水素ナトリウム二水和物 5.26 g、2-メチル2-ブテン 3.44 mL を加えて室温で 1 時間攪拌した。水、1 N 塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物 0.42 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.48-7.54 (m, 2H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.71 (s, 1H)

製造例 69



1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン

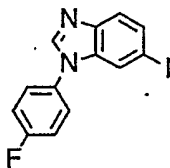
製造例 68 で得られた 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 0.38 g、*t*-ブタノール 15 mL、トリエチルアミン 0.25 mL およびジフェニルフォスフォルルアジド 0.38 mL を 2.5 時間加熱還流した。水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで

乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して *t*-ブチル *N*-[1-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル]-*N*-カーバメート 0.17 g を得た。このものをジクロロメタン 4 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 4 mL を加えて室温で 1 時間攪拌した。水を加えた後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物 0.11 g を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 5.06(br, 2H), 6.55-6.67(m, 2H), 7.33-7.47(m, 3H), 7.58-7.65(m, 2H), 8.10(s, 1H)

#### 製造例 70



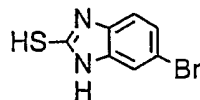
#### 1-(4-フルオロフェニル)-6-ヨード-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール

製造例 69 で得られた 1-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン 0.11 g、ヨウ化銅(I) 94 mg、ヨウ化メチレン 0.2 mL、亜硝酸イソアミル 0.2 mL、テトラヒドロフラン 4 mL の混合液を 6 時間加熱還流した。セライトにて濾過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 72 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.40-7.50(m, 2H), 7.50-7.60(m, 2H), 7.66-7.75(m, 2H), 7.83(s, 1H), 8.47(s, 1H)

#### 製造例 71



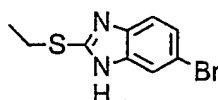
6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオール

5-ブロモ-2-ニトロアニリンを還元して得られた 4-ブロモ-1, 2-ベンゼンジアミン 6.7 g をメタノール 50 mL に溶解させて、二硫化炭素 4.4 mL を加えた後 水酸化カリウム 1.3 g をエタノール 40 mL に溶解させた溶液を徐々に加えて 3.5 時間加熱還流した。氷水、酢酸を加えて弱酸性として析出した結晶を濾過後、水で洗浄して標題化合物 7.1 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.06(d, J=9.2Hz, 1H), 7.23-7.27(m, 2H)

## 製造例 7 2

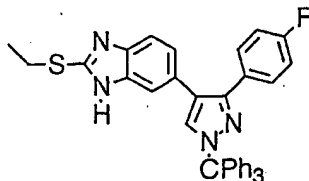
6-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール

製造例 17 で得られた 6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオール 8.0 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 85 mL に溶解させて、氷冷攪拌下水素化ナトリウム 1.46 g を加えて 15 分間攪拌し、ヨウ化エチル 3.0 mL を加えて氷冷攪拌下 1 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 8.1 g を淡肌色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.33(t, J=9.0Hz, 3H), 3.25(q, J=9.0Hz, 2H), 7.20(d, J=9.2Hz, 1H), 7.34(d, J=9.2Hz, 1H), 7.59(s, 1H)

## 製造例 7 3



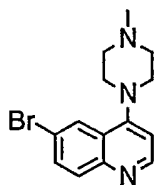
2-(エチルスルファニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

製造例 72 で得られた 6-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 8.1 g から製造例 64 と同様の方法で [6-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチルピバレートと [5-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチルピバレートの混合物 11.8 g を淡黄色固体として得た。このもの 6.9 g と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 10 g から製造例 65 と同様の方法により、標題化合物 7.2 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.38 (t, J=9.0Hz, 3H), 3.25 (q, J=9.0Hz, 2H), 6.84-6.9 (m, 2H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 16H), 7.37 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H)

製造例 74



6-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 485 mg、N-メチルピペラジン 1.1 mL、炭酸カリウム 415 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 10 mL の混合物を 130℃ で 8 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分取した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 502 mg を淡黄色結晶として得た。

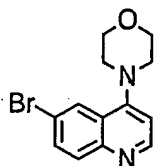
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.44 (s, 3H), 2.73 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 6.88 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.8, 2.0Hz,



1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(d, J=5.2Hz, 1H)

#### 製造例 7 5



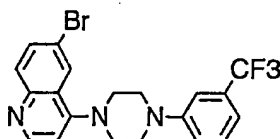
#### 4-(6-ブロモ-4-キノリル) モルホリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 122 mg、モルホリン 0.13 mL を製造例 7 4 と同様の方法で反応させ、標題化合物 68 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.21(m, 4H), 4.00(m, 4H), 6.88(d, J=5.2Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(d, J=2.0Hz, 1H), 8.77(d, J=5.2Hz, 1H)

#### 製造例 7 6



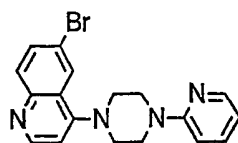
#### 6-ブロモ-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 243 mg、1-[3-(トリフェニルメチル)フェニル] ピペラジン 691 mg を製造例 7 4 と同様の方法で反応させ、標題化合物 188 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.38(m, 4H), 3.54(m, 4H), 6.94(d, J=4.8Hz, 1H), 7.16(m, 2H), 7.22(s, 1H), 7.41(t, J=8.0Hz, 1H), 7.75(dd, J=9.2, 2.4Hz), 7.95(d, J=9.2Hz, 1H), 8.21(d, J=2.4Hz, 1H), 8.77(d, J=4.8Hz, 1H)

#### 製造例 7 7



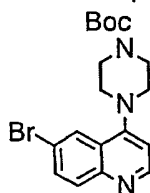
6-ブロモ-4-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 291 mg、4-(2-ピリジル)ピペラジン 0.91 mL を製造例 74 と同様の方法で反応させ、標題化合物 373 mg を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.33(m, 4H), 3.83(m, 4H), 6.71(m, 1H), 6.76(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 6.92(d, J=4.8Hz, 1H), 7.55(td, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8)Hz, 1H), 8.23(d, J=2.0Hz, 1H), 8.25(m, 1H), 8.75(d, J=4.8Hz, 1H)

製造例 78



tert-ブチル 4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキシレート

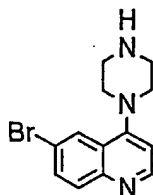
6-ブロモ-4-クロロキノリン 243 mg、tert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート 373 mg、トリエチルアミン 0.28 mL、ジメチルスルホキシド 10 mL の混合物を 80℃ で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加えて有機層を分取し、水で 2 回さらに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 282 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.50(s, 9H), 3.16(m, 4H), 3.53(m, 4H), 6.87(d, J=5.2Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 2.0Hz,

1H), 7.93(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.73(d, J=5.2Hz, 1H)

#### 製造例 7 9



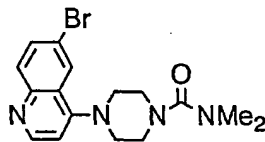
#### 6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キノリン

製造例 7 8 で得られた *t*-ブチル 4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキシレート 197 mg、トリフルオロ酢酸 2 mL、ジクロロメタン 3 mL の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした。次いで酢酸エチル、水を加え、有機層を分取した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、標題化合物を淡黄色油状物として 157 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.18(s, 8H), 6.87(d, J=5.2Hz, 1H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(d, J=2.0Hz, 1H), 8.73(d, J=5.2Hz, 1H)

#### 製造例 8 0



#### N,N-ジメチル-4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド

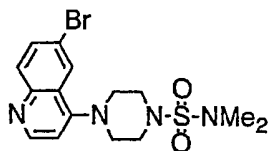
製造例 7 9 で得られた 6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 72 mg、トリエチルアミン 75 mg のジクロロメタン溶液 5 mL を窒素気流中攪拌しな

がら、*N,N*-ジメチルカルバモイルクロリド 34  $\mu$ L を加えた。次いで室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、標題化合物 70 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.90(s, 6H), 3.22(m, 4H), 3.54(m, 4H), 6.87(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.73(dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 7.93(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.16(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.74(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 8 1



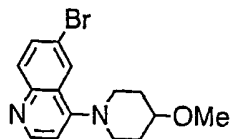
#### *N,N*-ジメチル-4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1-ピペラジンスルホンアミド

製造例 7 8 で得られた 6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 72 mg、*N,N*-ジメチルカルバモイルクロリド 45  $\mu$ L を製造例 8 0 と同様の方法で反応させ、標題化合物 71 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.91(s, 6H), 3.25(m, 4H), 3.55(m, 4H), 6.89(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.74(dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 7.94(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.12(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.75(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 8 2



#### 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジルメチルエーテル

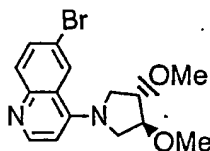
6-ブロモ-4-クロロキノリン 500 mg、4-メトキシピペリジン 1 塩酸塩

330 mg、トリエチルアミン0.57 mL、*N,N*-ジメチルホルムアミド10 mLの混合物を130℃で8時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分取した。水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し標題化合物516 mgを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.85-1.98(m, 2H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.97-3.08(m, 2H), 3.38-3.55(m, 6H), 6.85(d, J=5.0Hz, 1H), 7.70(d, J=8.6Hz, 1H), 7.90(d, J=8.6Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.69(d, J=5.0Hz, 1H)

### 製造例 8 3



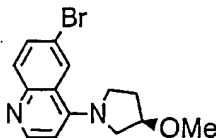
6-ブロモ-4-[(3S, 4S)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン697 mg、(3S, 4S)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1Hピロール1塩酸塩482 mg、から製造例82と同様の方法で反応させ、標題化合物346 mgを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.42(s, 6H), 3.60(d, J=8.6Hz, 2H), 3.90-4.00(m, 4H), 6.50(d, J=5.0Hz, 1H), 7.65(d, J=8.2Hz, 1H), 7.86(d, J=8.2Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.51(d, J=5.0Hz, 1H)

### 製造例 8 4



6-ブロモ-4-[(3R)-3-メトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]

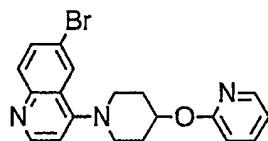
キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 500 mg、 (3*R*)-3-メトキシピロリジン 1 塩酸塩 300 mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 284 mg を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.00-2.15(m, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 3.39(s, 3H), 3.60-3.71(m, 2H), 3.83-3.92(m, 2H), 4.10-4.16(m, 1H), 6.47(d, J=7.4Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H), 7.83(d, J=8.4Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.48(d, J=7.4Hz, 1H)

## 製造例 85

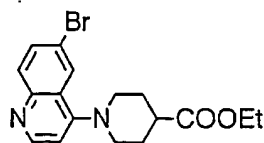
6-ブロモ-4-[4-(2-ピリジルオキシ)ピペリジノ]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 500 mg、 2-(4-ピペリジルオキシ)ピリジン 2 塩酸塩 540 mg、から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 629 mg を橙色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.08-2.16(m, 2H), 2.28-2.35(m, 2H), 3.14-3.20(m, 2H), 3.45-3.55(m, 2H), 5.33-5.40(m, 1H), 6.74-6.79(m, 1H), 6.84-6.88(m, 1H), 6.90(d, J=4.8Hz, 1H), 7.56-7.62(m, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14-8.19(m, 2H), 8.72(d, J=4.8Hz, 1H)

## 製造例 86

エチル 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボキシレート

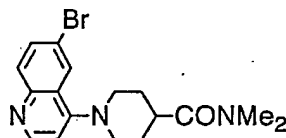
6-ブロモ-4-クロロキノリン 500 mg、 エチル 4-ピペリジンカルボキシ

レート 340 mg を用いて製造例 74 と同様の方法で反応させ、標題化合物 480 mg を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.30(t, J=8.8Hz, 3H), 2.01-2.20(m, 4H), 2.50-2.62(m, 1H), 2.85-2.95(m, 2H), 3.52-3.60(m, 2H), 4.22(q, J=8.8Hz, 2H), 6.85(d, J=4.8Hz, 1H), 7.72(d, J=8.8Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.71(d, J=4.8Hz, 1H)

製造例 87



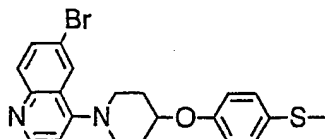
N4, N4-ジメチル-1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボキサミド

製造例 86 で得られたエチル 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボキシレート 480 mg をエタノール 10 mL に溶解させ、水酸化リチウム 110 mg を水 5 mL に溶解させた溶液を加えて 85℃ で 8 時間攪拌した。水を加えた後、溶液を弱酸性にして結晶を濾過し、ジエチルエーテルにて洗浄して 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボン酸を無色結晶として得た 280 mg。これをテトラヒドロフラン 4 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.17 mL、クロロ炭酸イソブチル 0.064 mL を氷冷攪拌下加えて窒素雰囲気下 1 時間攪拌した。ジメチルアミン 50% 水溶液 4 mL を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、標題化合物 81 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.87-1.98(m, 2H), 2.13-2.25(m, 2H), 2.72-2.93(m, 3H), 3.00(s, 3H), 3.12(s, 3H), 3.60-3.68(m, 2H), 6.85(d, J=4.8Hz, 1H), 7.71(d, J=8.8Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.71(d, J=4.8Hz, 1H)

## 製造例 8 8



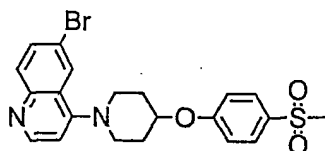
6-ブロモ-4-{4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ピペリジノ}キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 420 mg と 4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ピペリジン 1 塩酸塩 473 mg から製造例 8 2 と同様の方法で反応させ、標題化合物 494 mg を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.05-2.17(m, 2H), 2.20-2.30(m, 2H), 2.46(s, 3H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.40-3.49(m, 2H), 4.51-4.61(m, 1H), 6.87-6.94(m, 3H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.73(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.91(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.13(s, 1H), 8.72(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H)

## 製造例 8 9



6-ブロモ-4-{4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ピペリジノ}キノリン

製造例 8 8 で得られた 6-ブロモ-4-{4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ピペリジノ}キノリン 494 mg とオキソン 1.42 g を用いて、製造例 4 3 と同様の方法により、標題化合物 424 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

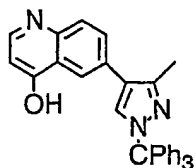
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.90-2.02(m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 3.04(s, 3H), 3.05-3.48(m, 4H), 4.83-4.91(m, 1H), 7.08(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.27(m, 2H), 7.80-7.90(m, 4H), 8.11(s, 1H), 8.70(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H)



MS m/e(ESI) 462(MH<sup>+</sup>)

## 製造例 9 0

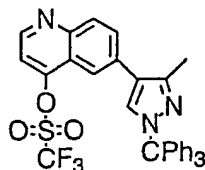
6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリノール

6-ブromo-4-キノリノール 1.79 g、3-メチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 3.83 g、炭酸ナトリウム 4.8 g、トルエン 30 mL、エタノール 60 mL の混合物を窒素気流中攪拌しながらテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 280 mg を加え、次いでこの混合物を窒素気流下 6 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後酢酸エチル及び水を加え、有機層を分取した。有機層を減圧下濃縮し、残渣にメタノール及びトルエンを加えて共沸し、次いで酢酸エチルを加えて結晶を濾取した。これを 60℃ で 20 時間温風乾燥することにより、標題化合物 3.14 g を淡赤褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 6.26(d, J=7.2Hz, 1H), 7.20(m, 7H), 7.30(m, 9H), 7.49(m, 2H), 7.59(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.30(d, J=2.0Hz, 1H), 9.95(brs, 1H)

## 製造例 9 1

6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート

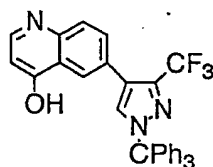
水素化ナトリウム (約 60%) 1 g の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 30 mL を窒素気流中室温で攪拌しながら、製造例 9 0 で得られた 6-(3-メチル-1

トリチル-1 *H*-4-ピラゾリル)-4-キノリノール 3. 91 g の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド溶液 50 mL を徐々に加えた。次いで反応液を 40 °C で 30 分間攪拌し、室温まで冷却してから *N*-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド 6 g を固体のまま加え、1 時間攪拌した。反応液を冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水を加えて有機層を分取した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 3. 57 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.54(s, 3H), 7.26(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.39(d, J=5.2Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.82(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.89(d, J=5.2Hz, 1H)

### 製造例 9 2



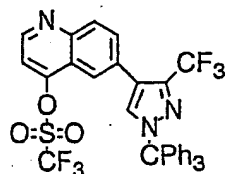
6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) -4-キノリノール

製造例 90 と同様の方法で、6-ブromo-4-キノリノール 448 mg と 3-トリフルオロメチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 1.01 g から、標題化合物 840 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 6.28(d, J=7.6Hz, 1H), 7.15(m, 7H), 7.32(m, 8H), 7.44(d, J=8.8Hz, 1H), 7.53(d, J=0.8Hz, 1H), 7.62(d, J=7.6Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.29(d, J=2.0Hz, 1H)

### 製造例 9 3



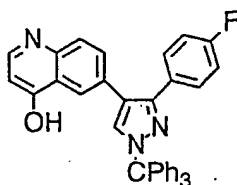
6-(3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリ  
ル トリフルオロメタンスルホネート

製造例 9 4 で得られた 6-(3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-4-  
ピラゾリル)-4-キノリノール 840 mg、N-フェニルトリフルオロメタン  
スルホンイミド 864 mg を製造例 9 1 と同様に反応させ、標題化合物 525 mg  
を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.18(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.43(d, J=5.2Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz,  
1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.17(d, J=8.8Hz, 1H), 8.95(d, J=5.2Hz, 1H)

製造例 9 4



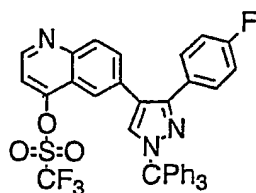
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
4-キノリノール

6-ブromo-4-キノリノール 560 mg、3-(4-フルオロフェニル)-1-  
トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 1.68 g を製造例 9 0 と同様に反応  
させ、標題化合物 1.4 g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.23(d, J=7.2Hz, 1H), 6.85(t, J=8.8Hz, 2H), 7.15~7.38(m, 19H), 7.46(m, 1H), 7.50(s,  
1H), 8.27(d, J=1.6Hz, 1H), 10.65(br, 1H)

## 製造例 9 5



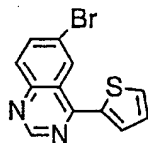
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-キノリルトリフルオロメタンスルホネート

製造例 9 4 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-キノリノール 5 4 8 mg、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド 5 3 6 mg を製造例 9 1 と同様に反応させ、標題化合物 5 3 9 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.98(m, 2H), 7.28(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.43(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.69(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.87(d, J=2.0Hz, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 8.90(d, J=5.2Hz, 1H)

## 製造例 9 6



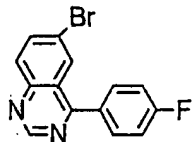
6-ブromo-4-(2-チエニル)キナゾリン

6-ブromo-4-クロロキナゾリン 0. 6 g をトルエン 1 8 mL に溶解し、トリ-*n*-ブチル (2-チエニル) スタナン 0. 8 2 mL とテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) 0. 1 4 g を加えて窒素雰囲気下、8 0 °C で 2 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 0. 2 9 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.30(t, J=4.4Hz, 1H), 7.70(d, J=5.2Hz, 1H), 7.85(d, J=3.6Hz, 1H), 7.97-8.00(m, 2H), 8.66(m, 1H), 9.28(s, 1H)

## 製造例 9 7

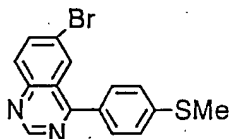
6-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)キナゾリン

実施例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 1.2 g と 4-フルオロ-(トリ-n-ブチルスタニル)ベンゼン 1.99 mL から標題化合物 0.25 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.46 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.85 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.13-8.19 (m, 2H), 9.37 (s, 1H)

## 製造例 9 8

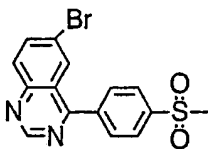
6-ブロモ-4-[4-(メチルスルファニル)フェニル]キナゾリン

4-(メチルチオ)フェニルボロン酸 0.83 g をジエチルエーテル 10 mL に溶解し、1,3-プロパンジオール 0.36 mL を加えて室温で 1 時間攪拌した。生成した水をデカンテーションで除き、トルエンを加えて溶媒を減圧留去した。得られた無色オイルに *N,N*-ジメチルホルムアミド 20 mL、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 1.1 g、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) 0.26 g、とリン酸カリウム 1.44 g を加えて窒素雰囲気下、70℃で 5 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 0.62 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 2.56(s, 3H), 7.49(d, J=8.6Hz, 2H), 7.76(d, J=8.6Hz, 2H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 8.20(d, J=2.2Hz, 1H), 9.36(s, 1H)

#### 製造例 99



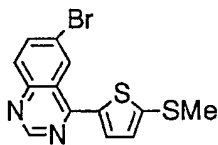
#### 6-ブロモ-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]キナゾリン

製造例 43 と同様の方法で、製造例 98 で得られた 6-ブロモ-4-[4-(メチルスルファニル)フェニル]キナゾリン 0.62 g とオキシソ 2.3 g から標題化合物 0.51 g を淡肌色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 3.33(m, 3H), 8.03-8.23(m, 8H), 9.44(s, 1H)

#### 製造例 100



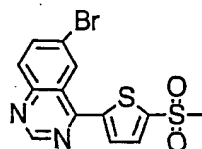
#### 6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン

製造例 96 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 1.0 g と製造例 46 で得られたトリブチル [5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]スタナン 1.8 g から標題化合物 0.89 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.65(s, 3H), 7.23(d, J=4.0Hz, 1H), 7.96(d, J=9.2Hz, 1H), 8.03(d, J=4.0Hz, 1H), 8.15(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.60(br, 1H), 9.17(s, 1H)

#### 製造例 101



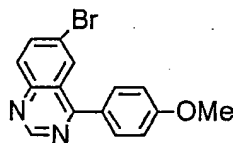
6-ブロモ-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリン

製造例100で得られた6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン0.89gから製造例43と同様の方法でメチルスルファニル基の酸化を行い標題化合物0.81gを濃橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.47(s, 3H), 7.96(d, J=4.2Hz, 1H), 8.05(d, J=9.0Hz, 1H), 8.20(d, J=4.2Hz, 1H), 8.23(dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 8.62(d, J=2.0Hz, 1H), 9.35(s, 1H)

製造例102



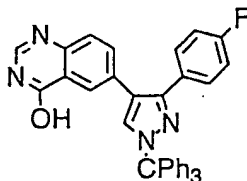
6-ブロモ-4-(4-メトキシフェニル)キナゾリン

製造例98と同様の方法により、4-メトキシフェニルボロン酸0.23gと6-ブロモ-4-クロロキナゾリン0.3gから標題化合物0.17gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.86(s, 3H), 7.18(d, J=6.6Hz, 2H), 7.79(d, J=6.6Hz, 2H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.21(d, J=2.4Hz, 1H), 9.33(s, 1H)

製造例103



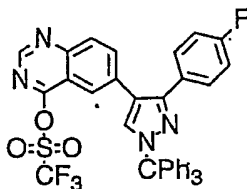
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-4-キナゾリノール

製造例 90 と同様の方法により、6-ブロモ-4-キナゾリノール 100 mg と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 25 化合物） 400 mg から標題化合物 44 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.13-7.21 (m, 8H), 7.32-7.42 (m, 11H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.92 (dd, *J*=2.3, 0.4Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)

製造例 104



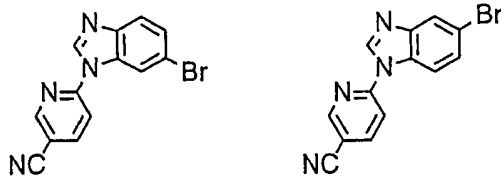
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニル トリフルオロメタン sulfonate

製造例 91 と同様の方法により、製造例 103 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-4-キナゾリノール 0.73 g と *N*-フェニルトリフルオロメタン sulfon イミド 0.57 g から標題化合物 0.39 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.13-7.45 (m, 19H), 7.65-7.80 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H)

製造例 105





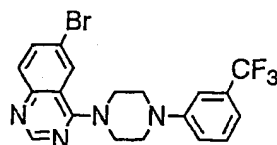
6-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアンイドと6-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアンイドの1:1混合物

5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール2g、6-クロロ-3-ピリジルシアンイド1.39g、炭酸カリウム2.81g、N,N-ジメチルホルムアミド20mLの混合物を窒素雰囲気下、100℃で4時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物2.85gを淡肌色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.50(dd, J=8.6, 2.0Hz, 0.5H), 7.54(dd, J=8.6, 2.0Hz, 0.5H), 7.72(d, J=8.6Hz, 0.5H), 7.97(d, J=2.0Hz, 0.5H), 8.17(dd, J=8.8, 2.6Hz, 0.5H), 8.18(dd, J=8.8, 2.6Hz, 0.5H), 8.34(d, J=8.6Hz, 0.5H), 8.54(dd, J=8.8, 0.8Hz, 0.5H), 8.55(dd, J=8.8, 0.8Hz, 0.5H), 8.60(d, J=2.0Hz, 0.5H), 9.06(dd, J=2.6, 0.8Hz, 0.5H), 9.09(dd, J=2.6, 0.8Hz, 0.5H), 9.13(s, 0.5H), 9.14(s, 0.5H)

製造例106



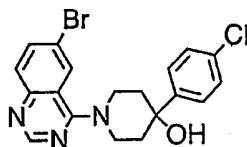
6-ブロモ-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}キナゾリン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン300mg、1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン350mg、トリエチルアミン0.18mL、N,N-ジメチルホルムアミド5mLの混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）でし、黄油状物を得た。これをジエチルエーテルから結晶化して標題化合物360mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.45-3.50(m, 4H), 3.93-3.97(m, 4H), 7.11-7.20(m, 3H), 7.41(t, J=8.0Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.08(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H), 8.78(s, 1H)

# 製造例 107



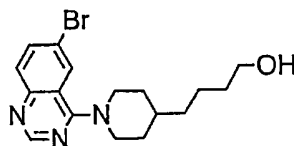
## 1-(6-ブロモ-4-キノゾリニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール

製造例 106 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキノゾリン 300 mg、4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール 417 mg から標題化合物 500 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.88-1.96(m, 2H), 2.23-2.34(m, 2H), 3.68-3.78(m, 2H), 4.24-4.33(m, 2H), 7.36(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.48(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(s, 1H)

# 製造例 108



## 4-[1-(6-ブロモ-4-キノゾリニル)-4-ピペリジル]-1-ブタノール

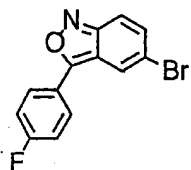
製造例 106 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキノゾリン 315 mg、4-(4-ピペリジル)-1-ブタノール 310 mg から標題化合物 349 mg を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.32-1.50(m, 5H), 1.52-1.70(m, 4H), 1.89(dd, J=10.0, 2.0Hz, 2H), 3.13(dt, J=13.2,

2.0Hz, 2H), 3.68(t, J=6.8Hz, 2H), 4.34(d, J=13.2Hz, 2H), 7.76-7.80(m, 2H), 7.98(d, J=2.0Hz, 1H), 8.69(s, 1H)

#### 製造例 109



#### 5-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)ベンゾ[c]イソオキサゾール

1-ブロモ-4-ニトロベンゼン 13 g と 2-(4-フルオロフェニル)アセトニトリル 7.68 mL と水酸化ナトリウム 3.9 g をエタノール 130 mL 中、40℃ で 24 時間攪拌した。放冷後水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製した後、ヘキサン／酢酸エチルから再結晶して標題化合物 2.9 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.25-7.31(m, 2H), 7.38(dd, J=9.5, 1.6Hz, 1H), 7.53(dd, J=9.5, 0.8Hz, 1H), 7.96-8.05(m, 3H)

#### 製造例 110

#### 5-(1H-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボニトリル

製造例 3 と同様の方法で、5-アセチルチオフエン-2-カルボニトリル 4.2 g から標題化合物 3.78 g（黄色固体）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.80(d, J=2.2Hz, 1H), 7.53(d, J=4.2Hz, 1H), 7.85(d, J=2.2Hz, 1H), 7.91(d, J=4.2Hz, 1H)

#### 製造例 111

5-(1H-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボン酸 メチルエステル

製造例 3 と同様の方法で、5-アセチル-2-チオフエンカルボン酸 メチルエステル 25.7 g から標題化合物 27.4 g (淡肌色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.91(s, 3H), 6.60(d, J=2.4Hz, 1H), 7.32(d, J=3.8Hz, 1H), 7.66(d, J=2.4Hz, 1H), 7.76(d, J=3.8Hz, 1H)

## 製造例 112

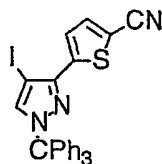
5-(4-ヨード-1H-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボニトリル

製造例 8 と同様の方法で、5-(1H-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボニトリル 3.78 g と N-ヨードスクシンイミド 5.2 g から標題化合物 5.72 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.77(d, J=4.0Hz, 1H), 7.96(d, J=4.0Hz, 1H), 8.09(s, 1H)

## 製造例 113

5-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボニトリル

製造例 15 と同様の方法で、5-(4-ヨード-1H-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボニトリル 5.72 g から標題化合物 7.34 g を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.03-7.10(m, 6H), 7.33-7.41(m, 9H), 7.59(s, 1H), 7.74(d, J=4.0Hz, 1H), 7.94(d, J=4.0Hz, 1H)

## 製造例 114

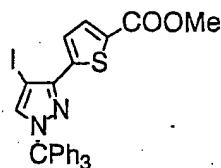
5-(1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボン酸 メチルエステル

製造例 15 と同様の方法で、5-(1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボン酸 メチルエステル 27.4 g から標題化合物 44.7 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.86(s, 3H), 6.48(d, J=2.6Hz, 1H), 7.16-7.21(m, 6H), 7.27(d, J=4.0Hz, 1H), 7.28(d, J=2.6Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 9H), 7.71(d, J=4.0Hz, 1H)

## 製造例 115

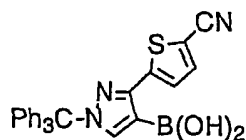
5-(4-ヨード-1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボン酸 メチルエステル

5-(1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボン酸 メチルエステル 20 g と *N*-ヨードスクシンイミド 10.6 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 200 mL 中、80℃で24時間攪拌した。さらに *N*-ヨードスクシンイミド 10.6 g を追加して 80℃で24時間攪拌した後チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌し、生成した固体をろ過し集めた。ジクロロメタンに溶解し硫酸マグネシウムで乾燥した後留去し、標題化合物 24.5 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.87(d, J=0.4Hz, 3H), 7.13-7.19(m, 6H), 7.29(d, J=4.0Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 9H), 7.40(d, J=0.4Hz, 1H), 7.73(d, J=4.0Hz, 1H)

## 製造例 116



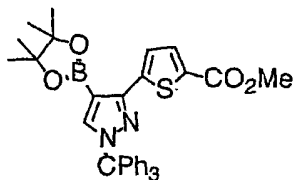
3-(5-シアノ-2-エニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 3 2 と同様にして、5-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)-2-チオフェンカルボニトリル 3.5 g から標題化合物 1.22 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.03-7.10(m, 6H), 7.30-7.41(m, 10H), 7.85(d, J=4.0Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.06(d, J=4.0Hz, 1H), 8.20(br, 1H)

製造例 1 1 7



5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル]-2-チオフェンカルボン酸メチルエステル

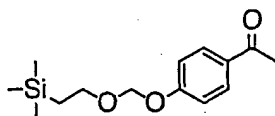
5-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)-2-チオフェンカルボン酸メチルエステル 10 g、ビス(ピナコラート)ジボロン 5.7 g、[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタン付加物(1:1) 0.7 g、酢酸カリウム 5.1 g をジメチルスルホキシド 250 mL 中、80℃で4時間攪拌した。ビス(ピナコレート)ジボロン 3 g を追加してさらに24時間攪拌した。水、酢酸エチルを加えてセライトろ過し、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標題化合物 2.73 g を得た(無色結晶、再結晶溶媒:

ジエチルエーテル－ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.32(s, 12H), 3.85(s, 3H), 7.13-7.19(m, 6H), 7.28-7.34(m, 9H), 7.69(s, 1H), 7.71(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.98(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 118



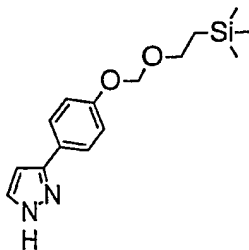
#### 1- [4- (2-トリメチルシリニルエトキシメトキシ) フェニル] エタノン

4-ヒドロキシアセトフェノン 2.72 g、ジイソプロピルエチルアミン 5.2 mL のジクロロメタン溶液 30 mL を窒素気流中氷水冷却下撹拌しながら、2-(トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド 4.2 mL を加えた。次いで反応液を室温で 4 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 5.22 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.05(s, 9H), 1.95(m, 2H), 2.57(s, 3H), 3.76(m, 2H), 5.28(s, 2H), 7.08(m, 2H), 7.94(m, 2H)

#### 製造例 119



#### 3- [4- (2-トリメチルシリニルエトキシメトキシ) フェニル] -1H-ピラ

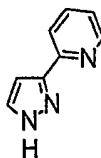
ゾール

製造例 3 と同様の方法で、1-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル] エタノン (製造例 118 化合物) 5.22 g から標題化合物 5.22 g を淡赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.05(s, 9H), 0.96(m, 2H), 3.76(m, 2H), 5.24(s, 2H), 6.54(d, J=2.0Hz, 1H), 7.09(m, 2H), 7.59(d, J=2.0Hz, 1H), 7.66(m, 2H)

## 製造例 120

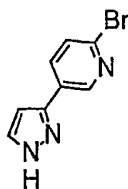
2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

製造例 3 と同様の方法で、2-アセチルピリジン 6.06 g から標題化合物 6.61 g を黄褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.80(d, J=2.0Hz, 1H), 7.24(m, 1H), 7.66(d, J=2.0Hz, 1H), 7.74(m, 2H), 8.68(m, 1H)

## 製造例 121

2-ブロモ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

製造例 3 と同様の方法で、3-アセチル-6-ブロモピリジン 3.58 g から標題化合物 3.14 g を黄褐色結晶として得た。

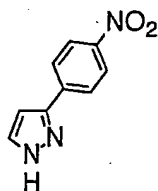
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.66(d, J=2.4Hz, 1H), 7.52(d, J=8.0Hz, 1H), 7.66(d, J=2.4Hz, 1H), 7.96(dd, J=8.0,



2.4Hz, 1H), 8.79(d, J=2.4Hz, 1H)

製造例 1 2 2



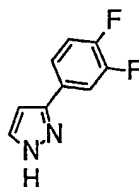
3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、4'-ニトロアセトフェノン 8.26 g から標題化合物 7.55 g を黄褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.75(d, J=2.0Hz, 1H), 7.68(d, J=2.0Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 2H), 8.28(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 1 2 3



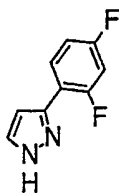
3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、3', 4'-ジフルオロアセトフェノン 4.68 g から標題化合物 5.05 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.56(d, J=2.0Hz, 1H), 7.18(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.60(m, 2H)

製造例 1 2 4



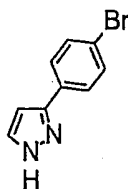
### 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2', 4'-ジフルオロアセトフェノン 4.68 g から  
 標題化合物 5.76 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.69(d, J=2.0Hz, 1H), 6.93(m, 2H), 7.64(d, J=2.0Hz, 1H), 7.83(m, 1H)

### 製造例 125



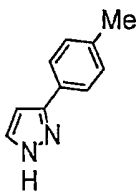
### 3-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、4'-プロモアセトフェノン 17.28 g から標題化  
 物 16.74 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.60(d, J=2.0Hz, 1H), 7.51(d, J=8.8Hz, 2H), 7.63(m, 3H)

### 製造例 126



### 3-p-トリル-1H-ピラゾール

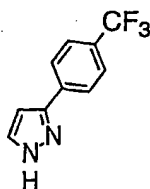
製造例 3 と同様の方法で、4'-メチルアセトフェノン 4.03 g から標題化合物

4. 59 g を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.38(s, 3H), 6.57(d, J=2.4Hz, 1H), 7.22(d, J=8.8Hz, 2H), 7.60(d, J=2.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 127



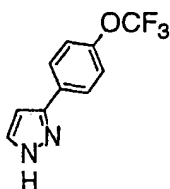
3-(4-(トリフルオロメチルフェニル))-1H-ピラゾール

製造例3と同様の方法で、4'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン5.12 gから標題化合物5.82 gを淡赤褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.69(d, J=2.4Hz, 1H), 7.66(m, 3H), 7.90(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 128



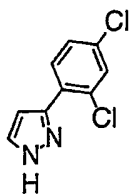
3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル))-1H-ピラゾール

製造例3と同様の方法で、4'-(トリフルオロメトキシ)アセトフェノン5.62 gから標題化合物6.86 gを淡赤褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.62(d, J=2.4Hz, 1H), 7.25(m, 2H), 7.62(d, J=2.4Hz, 2H), 7.79(m, 2H)

製造例 129



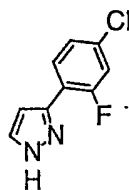
3-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2', 4'-ジクロロアセトフェノン 5.67 g から標題化合物 7.1 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.76(d, J=2.4Hz, 1H), 7.28(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.49(d, J=2.4Hz, 1H), 7.64(m, 2H)

製造例 130



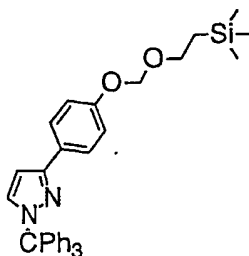
3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、4'-クロロ-2'-フルオロアセトフェノン 12.51 g から標題化合物 14.39 g を赤白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.73(t, J=2.4Hz, 1H), 7.20(m, 2H), 7.65(d, J=2.4Hz, 1H), 7.81(td, J=8.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 131



3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル]-1-トリチ

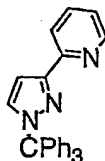
ルー 1 H-ピラゾール

製造例 1 5 と同様の方法で、3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル]-1 H-ピラゾール(製造例 1 1 9 化合物) 5. 2 2 g から標題化合物 9. 4 5 g を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.05(s, 9H), 0.96(m, 2H), 3.76(m, 2H), 5.23(s, 2H), 6.47(d, J=2.0Hz, 1H), 7.03(m, 2H), 7.20(m, 6H), 7.31(m, 10H), 7.73(m, 2H)

## 製造例 1 3 2

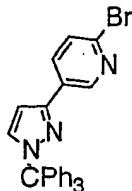
2-(1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピリジン

製造例 1 5 と同様の方法で、2-(1 H-ピラゾール-3-イル) ピリジン(製造例 1 2 0 化合物) 6. 6 1 g から標題化合物 1 2. 6 1 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.93(d, J=2.0Hz, 1H), 7.13-7.40(m, 17H), 7.64(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.96(d, J=7.6Hz, 1H), 8.59(m, 1H)

## 製造例 1 3 3

2-ブロモ-5-(1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピリジン

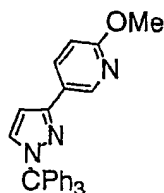
製造例 1 5 と同様の方法で、5-ブロモ-2-(1 H-ピラゾール-3-イル) ピリジン(製造例 1 2 1 化合物) 3. 1 4 g から標題化合物 6. 7 4 g を淡褐色結晶

として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.57(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.19(m, 6H), 7.32(m, 9H), 7.35(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.44(dd,  $J=8.4$ , 0.8Hz, 1H), 7.94(dd,  $J=8.4$ , 2.4Hz, 1H), 8.72(dd,  $J=2.4$ , 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 134



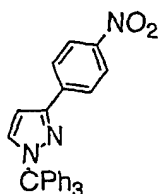
#### 2-メトキシ-5-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

2-ブromo-5-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン(製造例133化合物) 933mg、ナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液) 2.3mL、メタノール5mL、*N,N*-ジメチルホルムアミド15mLの混合物を100℃で一夜撹拌した。反応液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて有機層を分取後、水で二回および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。標題化合物の粗生成物819mgを淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.93(s, 3H), 6.48(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.73(dd,  $J=8.4$ , 0.8Hz, 1H), 7.20(m, 6H), 7.31(m, 10H), 7.98(dd,  $J=8.4$ , 2.4Hz, 1H), 8.55(dd,  $J=2.4$ , 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 135



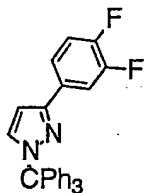
#### 3-(4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、3-(4-ニトロフェニル)-1*H*-ピラゾール（製造例 122 化合物）7.55 g から標題化合物 15.52 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.65(d, J=2.0Hz, 1H), 7.18(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.38(d, J=2.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 2H), 8.20(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 136



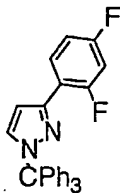
3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール（製造例 123 化合物）5.05 g から標題化合物 2.58 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.47(d, J=2.0Hz, 1H), 7.11(m, 1H), 7.17(m, 6H), 7.30(m, 10H), 7.46(m, 1H), 7.58(m, 1H)

製造例 137



3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール

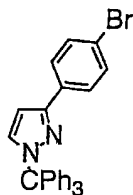
製造例 15 と同様の方法で、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール（製造例 124 化合物）5.76 g から標題化合物 7.54 g を淡褐色結晶と

して得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.65(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.84(m, 2H), 7.20(m, 6H), 7.31(m, 10H), 7.91(m, 1H)

製造例 138



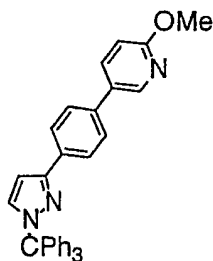
3-(4-ブロモフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、3-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール 1 (製造例 125 化合物) 6.74 g から標題化合物 32.71 g を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.51(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.20(m, 6H), 7.29(m, 10H), 7.45(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.65(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

製造例 139



2-メトキシ-5-[4-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ピリジン

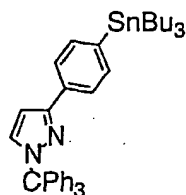
3-(4-ブロモフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 138 化合物) 2.23 g と 2-メトキシ-5-ピリジルボロン酸 1.1 g から製造例 34 と同様の反応により、標題化合物 1.02 g を白色固体として得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.98(s, 3H), 6.58(d, J=2.4Hz, 1H), 6.82(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.22(m, 6H), 7.32(m, 10H), 7.52(d, J=8.4Hz, 2H), 7.80(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.87(d, J=8.4Hz, 2H), 8.40(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H)

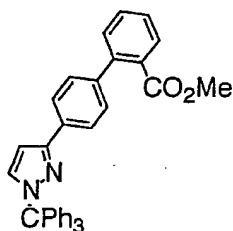
#### 製造例 140



#### 3-(4-トリブチルスタナニルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 46 と同様の方法で、3-(4-ブロモフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 138 化合物) 9.31 g から標題化合物の粗生成物 15.2 g を赤褐色油状物として得た。これを精製せずに次の反応に用いた。

#### 製造例 141



#### 4'-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル

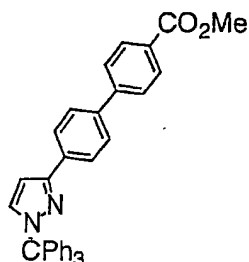
製造例 57 と同様にして、3-(4-トリブチルスタナニルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 140 化合物) 4.46 g と 2-ブロモ安息香酸メチルエステル 645 mg から標題化合物 1.56 g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.66(s, 3H), 6.57(d, J=2.4Hz, 1H), 7.22(m, 6H), 7.31(m, 12H), 7.39(m, 2H), 7.52(ddd,

J=7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.83(m, 3H)

### 製造例 142



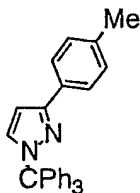
4' - (1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ビフェニル - 4 - カルボン  
酸 メチルエステル

製造例 57 と同様にして、3-(4-トリブチルスチナニルフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール(製造例 140 化合物) 3.65 g と 4-ブプロモ安息香酸メチルエステル 645 mg から標題化合物 1.16 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 3.93(s, 3H), 6.59(d, J=2.4Hz, 1H), 7.23(m, 6H), 7.32(m, 10H), 7.63(d, J=8.8Hz, 2H), 7.68(d, J=8.8Hz, 2H), 7.90(d, J=8.8Hz, 2H), 8.10(d, J=8.8Hz, 2H)

### 製造例 143



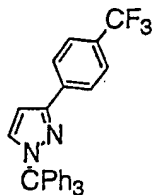
3-p-トリル-1-トリチル-1 H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、3-*p*-トリル-1-*H*-ピラゾール（製造例 126 化合物）4.59 g から標題化合物 6.94 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 2.35(s, 3H), 6.50(d, J=2.4Hz, 1H), 7.16(d, J=8.0Hz, 2H), 7.21(m, 6H), 7.27(d, J=2.4Hz, 1H), 7.30(m, 9H), 7.69(d, J=8.0Hz, 2H)

## 製造例 1 4 4

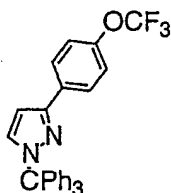
3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 1 5 と同様の方法で、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール (製造例 1 2 7 化合物) 5.82 g から標題化合物 6.48 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.59(d, J=2.4Hz, 1H), 7.20(m, 6H), 7.32(m, 9H), 7.34(d, J=2.4Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 2H), 7.89(d, J=8.4Hz, 2H)

## 製造例 1 4 5

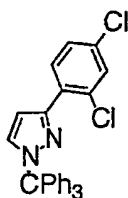
3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 1 5 と同様の方法で、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピラゾール (製造例 1 2 8 化合物) 6.86 g から標題化合物 12.44 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.52(d, J=2.4Hz, 1H), 7.19(m, 8H), 7.31(m, 10H), 7.80(d, J=8.8Hz, 2H)

## 製造例 1 4 6



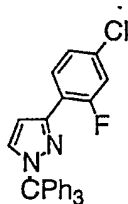
3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、3-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール（製造例 129 化合物）7.10 g から標題化合物 8.39 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.77(d, J=2.8Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.32(m, 9H), 7.34(d, J=2.8Hz, 1H), 7.42(d, J=2.0Hz, 1H), 7.69(d, J=8.4Hz, 1H)

製造例 147



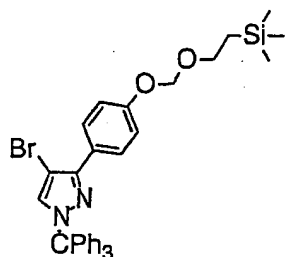
3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール（製造例 130 化合物）14.39 g から標題化合物 11.08 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.67(m, 1H), 7.09(ddd, J=8.4, 2.0, 0.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=11.2, 2.0Hz, 1H), 7.18(m, 6H), 7.32(m, 10H), 7.89(t, J=8.4Hz, 1H)

製造例 148



4-ブロモ-3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシ)フェニル]  
-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 131 化合物) 9.45 g から標題化合物 10.05 g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.05(s, 9H), 0.96(m, 2H), 3.74(m, 2H), 5.24(s, 2H), 7.04(d, J=8.8Hz, 2H), 7.16(m, 6H), 7.33(m, 10H), 7.80(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 149



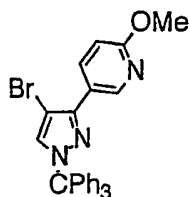
2-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

製造例 8 と同様の方法で、2-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (製造例 132 化合物) 12.61 g から標題化合物 13.13 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.20(m, 7H), 7.30(m, 9H), 7.43(s, 1H), 7.66(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 1H), 8.69(m, 1H)

製造例 150



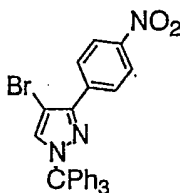
5-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシ  
ピリジン

製造例 8 と同様の方法で、2-メトキシ-5-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (製造例 134 化合物) 817 mg から標題化合物 646 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.96(s, 3H), 6.75(dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H), 7.17(m, 6H), 7.32(m, 9H), 7.39(s, 1H), 8.04(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.72(dd, J=2.4, 0.4Hz, 1H)

製造例 151



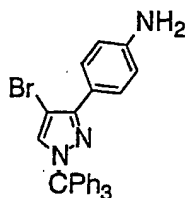
4-ブロモ-3-(4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-(4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 135 化合物) 4.66 g から標題化合物 5.42 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.15(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.45(s, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 2H), 8.23(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 152



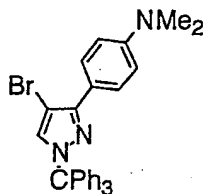
4-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニルアミン

鉄粉 2.08 g、塩化アンモニウム 192 mg、エタノール 50 mL、水 18 mL の混合物を 50℃ で攪拌しながら 4-ブロモ-3-(4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 151 化合物) 5.42 g を固体のまま少しずつ加えた。次いでこの反応液を 3 時間加熱還流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル、テトラヒドロフランを加えて水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。標題化合物の粗生成物 5.32 g を淡黄褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.70(br, 2H), 6.68(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20(m, 6H), 7.30(m, 10H), 7.70(m, 2H)

製造例 153



[4-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ジメチルアミン

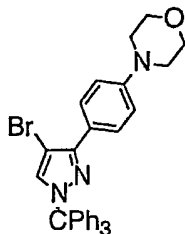
4-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニルアミン (製造例 152 化合物) 1.44 g、37%ホルムアルデヒド 0.61 mL、1,2-ジクロロエタン 40 mL の混合物に室温下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2.54 g を少しずつ加え 3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後水を加えて有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下

濃縮後得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えてトリチュレーションし、結晶を濾取した。この結晶を真空ポンプで乾燥し、標題化合物 1. 18 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 2.97(s, 6H), 6.63(d, J=8.8Hz, 2H), 7.18(m, 6H), 7.31(m, 10H), 7.80(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 154



4-[4-(4-ブプロモ-1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル) フェニル]  
モルホリン

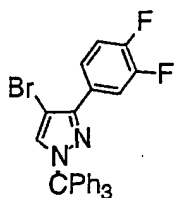
4- (4-ブromo-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル) フェニルアミン  
(製造例152化合物) 2.4 g、2-ブromoエチルエーテル0.7 mL、よう化  
ナトリウム80 mg、炭酸カリウム1.52 g、N、N-ジメチルホルムアミド5  
0 mLの混合物を80℃で3日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機  
層を分取後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸  
ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を  
NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標  
題化合物1.21 gを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 3.18(t, J=4.8Hz, 4H), 3.86(t, J=4.8Hz, 4H), 6.92(d, J=8.8Hz, 2H), 7.18(m, 6H), 7.31(m, 10H), 7.82(d, J=8.8Hz, 2H)

### 製造例 155





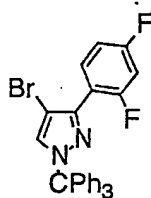
4-ブロモ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例8と同様の方法で、3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例136化合物）2.58gから標題化合物2.61gを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.15(m, 7H), 7.33(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.65(m, 1H), 7.72(m, 1H)

製造例156



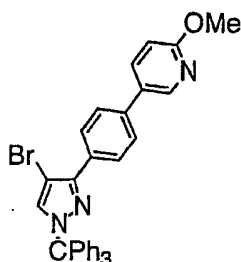
4-ブロモ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例8と同様の方法で、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例137化合物）7.53gから標題化合物8.44gを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.88(m, 2H), 7.18(m, 6H), 7.31(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.43(m, 1H)

製造例157



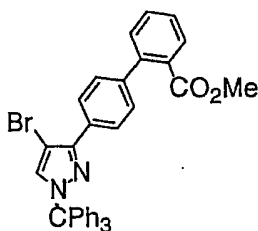
5-[4-(4-ブロモ-1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル) フェニル]  
-2-メトキシピリジン

製造例 8 と同様の方法で、2-メトキシ-5-[4-(1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル) フェニル] ピリジン (製造例 139 化合物) 1.02 g から標題化合物 1.15 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.98(s, 3H), 6.82(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 7.20(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.55(d, J=8.8Hz, 2H), 7.81(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 2H), 8.41(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H)

製造例 158



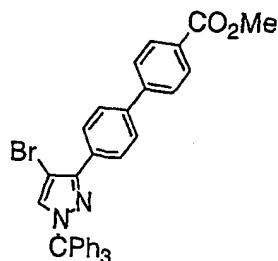
4'-(4-ブロモ-1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ビフェニル  
2-カルボン酸 メチルエステル

製造例 8 と同様の方法で、4'-(1-トリチル-ピラゾール-3-イル) ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル (製造例 141 化合物) 1.56 g から標題化合物 1.67 g を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.67(s, 3H), 7.21(m, 6H), 7.33(m, 11H), 7.40(m, 3H), 7.53(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.82(dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.96(d, J=8.8Hz, 2H)

## 製造例 159



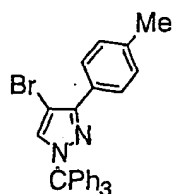
4'-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル) ビフェニル-4-カルボン酸 メチルエステル

製造例 8 と同様の方法で、4'-(1-トリチルピラゾール-3-イル) ビフェニル-4-カルボン酸 メチルエステル (製造例 142 化合物) 1.15 g から標題化合物 1.24 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.94(s, 3H), 7.20(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.41(s, 1H), 7.65(d, J=8.8Hz, 2H), 7.68(d, J=8.8Hz, 2H), 8.02(d, J=8.4Hz, 2H), 8.10(d, J=8.4Hz, 2H)

## 製造例 160



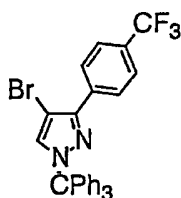
4-ブロモ-3-p-トリル-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-p-トリル-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 143 化合物) 6.94 g から標題化合物 7.97 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.36(s, 3H), 7.19(m, 8H), 7.31(m, 9H), 7.34(s, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz, 2H)

## 製造例 161



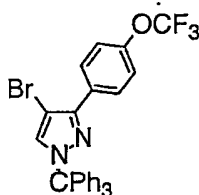
4-ブロモ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 144 化合物）6.48 g から標題化合物 7.53 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.17(m, 6H), 7.31(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 2H), 8.03(d, J=8.4Hz, 2H)

製造例 162



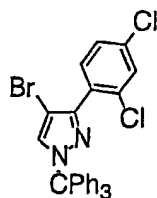
4-ブロモ-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 145 化合物）12.44 g から標題化合物 13.9 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.16(m, 6H), 7.20(d, J=8.8Hz, 2H), 7.31(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 163



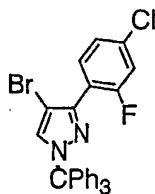
4-ブロモ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例8と同様の方法で、3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール(製造例146化合物) 8.39 gから標題化合物9.41 gを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.19(m, 6H), 7.25(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.32(m, 10H), 7.43(s, 1H), 7.46(d, J=2.0Hz, 1H)

製造例164



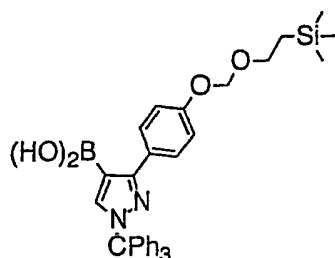
4-ブロモ-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例8と同様の方法で、3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール(製造例147化合物) 11.08 gから標題化合物11.93 gを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.17(m, 8H), 7.33(m, 9H), 7.41(m, 2H)

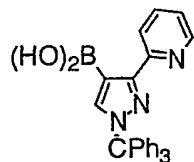
製造例165



3-[4-(2-(トリメチルシラニルエトキシ)フェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブromo-3-[4-(2-(トリメチルシラニルエトキシ)フェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 148 化合物) 4.1 g から標題化合物の粗生成物 3.72 g を無色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

製造例 166



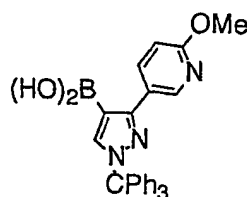
3-(2-ピリジル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、2-(4-ブromo-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (製造例 149 化合物) 4.66 g から標題化合物の粗生成物 3.75 g を淡褐色結晶として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.12-7.40(m, 18H), 7.72(ddd, J=7.6, 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 8.16(d, J=8.0Hz, 1H), 8.49(dt, J=5.2, 0.8Hz, 1H)

製造例 167



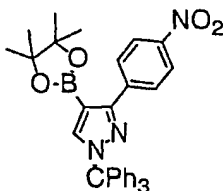
3-(2-メトキシピリジン-5-イル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル  
ボロン酸

製造例 25 と同様にして、5-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシピリジン（製造例 150 化合物）644 mg から標題化合物の粗生成物 728 mg を淡褐色結晶として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.94(s, 3H), 4.35(bris, 2H), 6.76(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.17(m, 6H), 7.31(m, 9H), 7.68(s, 1H), 7.83(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.44(d, J=2.0Hz, 1H)

製造例 168



3-(4-ニトロフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

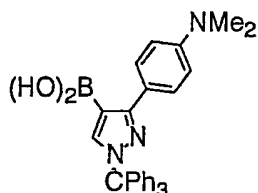
ビス（ピナコラート）ジボロン 1.52 g、酢酸カリウム 1.47 g、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）206 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 20 mL の混合物を窒素気流中室温で攪拌しながら、4-ブロモ-3-(4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 151 化合物）2.55 g の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 20 mL を加え、次いで 85℃ で 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液した。有機層中の不溶物を濾去し、濾液を水で二回および飽和食塩水で洗浄後無水

硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 1. 05 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.30(s, 12H), 7.15(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.76(s, 1H), 8.14(q,  $J=8.8\text{Hz}$ , 4H)

製造例 169



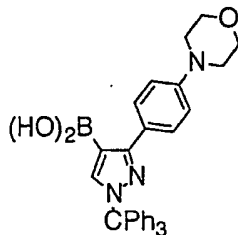
3-(4-(ジメチルアミノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、[4-(4-ブromo-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ジメチルアミン（製造例 153 化合物）1.18 g から標題化合物の粗生成物 1.06 g を淡褐色結晶として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.96(s, 3H), 4.35(brs, 1H), 7.13-7.36(m, 15H), 6.75(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.44(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.66(s, 1H)

製造例 170



3-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラ



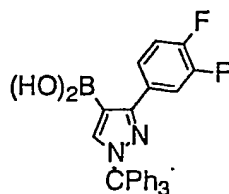
ゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4- [4- (4-プロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル) フェニル] モルホリン (製造例 154 化合物) 1.49 g から標題化合物の粗生成物 1.32 g を淡褐色結晶として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.15(t, J=4.8Hz, 4H), 3.83(t, J=4.8Hz, 4H), 4.37(s, 2H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 7.12-7.40(m, 15H), 7.49(d, J=8.8Hz, 2H), 7.67(s, 1H)

## 製造例 171

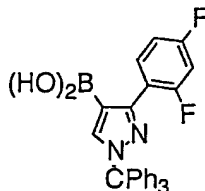
3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-プロモ-3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾール (製造例 155 化合物) 2.61 g から標題化合物の粗生成物 2.52 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.33(s, 1H), 7.12-7.38(m, 16H), 7.47(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.68(s, 1H)

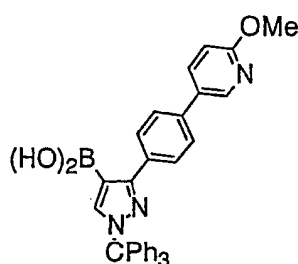
## 製造例 172



3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例25と同様にして、4-ブロモ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール(製造例156化合物) 3.5 gから標題化合物の粗生成物3.19 gを淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

製造例173



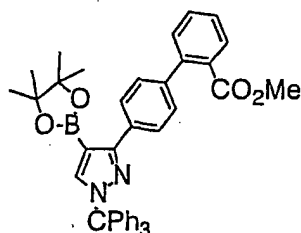
3-[4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例25と同様にして、5-[4-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-メトキシピリジン(製造例157化合物) 1.15 gから標題化合物の粗生成物1.01 gを淡黄色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.97(s, 3H), 4.55(s, 1H), 6.82(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.18-7.36(m, 15H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.69(d, J=8.4Hz, 2H), 7.72(s, 1H), 7.80(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.40(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H)

製造例174



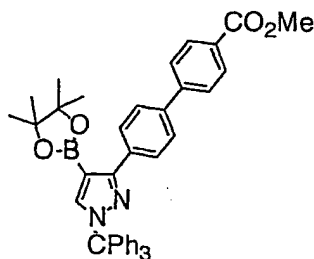
4' - [4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル] ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル

製造例 168 と同様に、4' - (4-プロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル) ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル (製造例 158 化合物) 1.66 g から標題化合物 847 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.30(s, 12H), 3.65(s, 3H), 7.20(m, 6H), 7.28(d, J=8.8Hz, 2H), 7.30(m, 9H), 7.39(m, 2H), 7.51(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.79(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 175



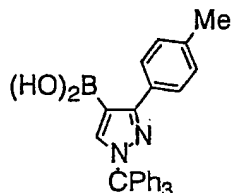
4' - [4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル] ビフェニル-4-カルボン酸 メチルエステル

製造例 168 と同様に、4' - (4-プロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル) ビフェニル-4-カルボン酸 メチルエステル (製造例 159 化合物) 1.24 g から標題化合物 240 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.30(s, 12H), 3.93(s, 3H), 7.20(m, 6H), 7.30(m, 9H), 7.60(d, J=8.8Hz, 2H), 7.69(d, J=8.8Hz, 2H), 7.73(s, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 2H), 8.09(d, J=8.8Hz, 2H)

#### 製造例 176



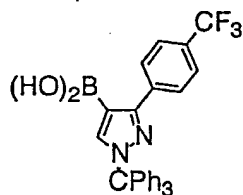
#### 3-(4-トリチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)ボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブromo-3-(4-トリチル-1-トリチル-1H-ピラゾール) (製造例 160 化合物) 3.36 g から標題化合物の粗生成物 3.23 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.36(s, 3H), 4.36(s, 2H), 7.13-7.36(m, 17H), 7.47(d, J=8.0Hz, 2H), 7.69(s, 1H)

#### 製造例 177



#### 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

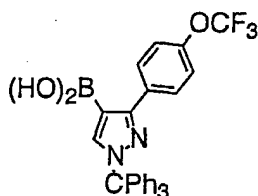
製造例 25 と同様にして、4-ブromo-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 161 化合物) 3.73 g から標題化合物の粗生成物 3.6 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.32(s, 1H), 7.13-7.38(m, 15H), 7.65(d, J=8.0Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz,

2H)

## 製造例 178



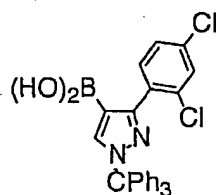
3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリ  
ルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 162 化合物）3.85 g から標題化合物の粗生成物 3.78 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 4.30(s, 2H), 7.14-7.38(m, 17H), 7.66(d, J=8.4Hz, 2H), 7.70(s, 1H)

## 製造例 179



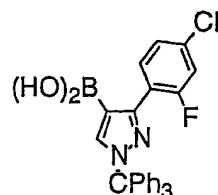
3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン  
酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 163 化合物）3.74 g から標題化合物の粗生成物 3.29 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 4.08(s, 1H), 7.14-7.36(m, 18H), 7.73(s, 1H)

# 製造例 180



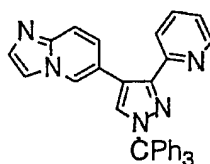
## 3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 164 化合物) 3.62 g から標題化合物の粗生成物 3.46 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 4.24(s, 1H), 7.14-7.38(m, 18H), 7.42(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.69(s, 1H)

# 製造例 181



## 6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

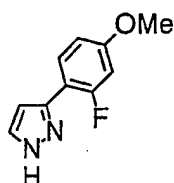
6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン 79 mg、3-(2-ピリジル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 166 化合物) 345 mg から製造例 34 と同様の反応により、標題化合物 233 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 7.12(dd,  $J=9.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.18(m, 2H), 7.22-7.38(m, 15H), 7.47(s, 1H), 7.50(s, 1H),

7.57(d, J=1.6Hz, 1H), 7.66(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.78(m, 1H), 8.36(d, J=1.6Hz, 1H), 8.46(m, 1H)

### 製造例 182



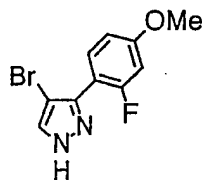
#### 3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2'-フルオロ-4'-メトキシアセトフェノン 5.08 g から標題化合物 3.69 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.84(s, 3H), 6.63(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 6.72(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.78(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.63(d, J=2.0Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

### 製造例 183



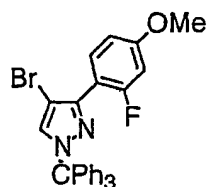
#### 4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール 3.69 g から、標題化合物 4.62 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.89(s, 3H), 6.74(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.81(ddd, J=8.8, 2.4, 0.4Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

### 製造例 184



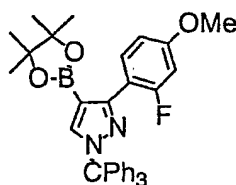
4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例15と同様の方法で、4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール4.62gから、標題化合物(無色固体)7.72gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.81(s, 3H), 6.65-6.73(m, 2H), 7.15-7.38(m, 16H), 7.39(s, 1H)

製造例185



3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

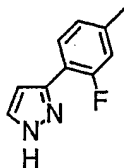
製造例184で得られた4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール1.0g、酢酸カリウム0.58g、ビス(ピナコラート)ジボロン0.65g、1,1'-[ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)80mgのジメチルスルホキシド9mL溶液を窒素雰囲気下80℃で5時間加熱した。水及び酢酸エチルを加えセライトろ過後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物227mg(無色結晶)を得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.24(s, 6H), 1.26(s, 6H), 3.80(s, 3H), 6.61(dd, J=12.0, 2.4Hz, 1H), 6.65(dd, J=7.6, 2.4Hz, 1H), 7.15-7.37(m, 15H), 7.41(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.65(s, 1H)

#### 製造例 186



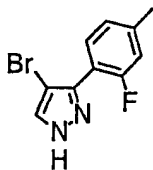
#### 3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール

1-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンゼン 5.0 g、トリブチル (1-エトキシビニル) チン 10 g 及び テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 1.53 g のトルエン溶液 54 mL を 120℃ で 2 時間加熱した。室温に冷却後、酢酸エチルで希釈し 10% フッ化カリウム水溶液を加え 30 分攪拌し、生じる不溶物をセライトを通してろ別した。有機層を水で洗浄後、5N 塩酸水溶液とともに激しく攪拌し加水分解を行い、有機層をさらに水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し 2'-フルオロ-4'-メチルアセトフェノン 4.61 g (黄色油状物) を粗精製物として得た。粗精製の 2'-フルオロ-4'-メチルアセトフェノン 4.61 g から、製造例 3 と同様の方法により標題化合物 4.1 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.32(d, J=1.2Hz, 3H), 6.56(d, J=2.4Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H), 7.39-7.45(m, 1H), 7.50-7.57(m, 1H), 7.61(d, J=2.4Hz, 1H)

#### 製造例 187



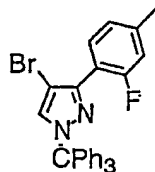
4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール 4.1 g から、標題化合物 5.0 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.33(s, 3H), 7.08(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H), 7.53-7.61(m, 2H), 7.62(s, 1H)

製造例 188



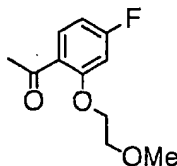
4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール 5.0 g から、標題化合物 (無色固体) 5.53 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.28(s, 3H), 7.00(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H), 7.14-7.40(m, 17H), 7.64-7.69(m, 1H)

製造例 189



4'-フルオロ-2'-(2-メトキシエトキシ)アセトフェノン

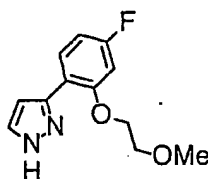
60%水素化ナトリウム 0.84 g のテトラヒドロフラン (21 mL) 懸濁液に、

0℃で2-メトキシエタノール1.75gのテトラヒドロフラン(23mL)溶液を滴下し、引き続き2',4'-ジフルオロアセトフェノン3.0gのテトラヒドロフラン(19mL)溶液を滴下した。室温に昇温し24時間攪拌後、水を注意深く加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物(黄色油状物)2.84gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.63(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.78-3.83(m, 2H), 4.16-4.21(m, 2H), 6.61-6.74(m, 2H), 7.83(dd, J=8.8, 7.2Hz, 1H)

#### 製造例190



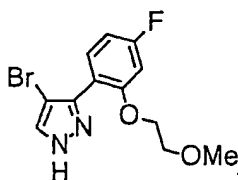
#### 3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール

製造例3と同様の方法で、4'-フルオロ-2'-(2-メトキシエトキシ)アセトフェノン2.84gから標題化合物2.81g(黄色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.58(s, 3H), 3.82-3.91(m, 2H), 4.24-4.32(m, 2H), 6.57(d, J=2.0Hz, 1H), 6.70-6.82(m, 2H), 7.59(d, J=2.0Hz, 1H), 7.62(dd, J=8.8, 6.8Hz, 1H)

#### 製造例191



#### 4-ブロモ-3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H

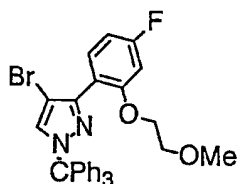
ーピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1*H*-ピラゾール 2. 81 g から、標題化合物 3. 97 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.57(s, 3H), 3.75-3.90(m, 2H), 4.20-4.35(m, 2H), 6.74(dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 6.82(dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 8.05(dd, J=8.8, 6.8Hz, 1H)

## 製造例 192



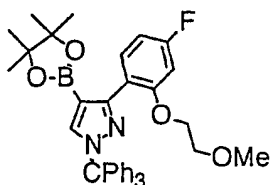
4-ブロモ-3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1*H*-ピラゾール 3. 97 g から、標題化合物 (無色固体) 4. 64 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.33(s, 3H), 3.67(t, J=5.2Hz, 2H), 4.08(t, J=5.2Hz, 2H), 6.54-6.72(m, 2H), 7.15-7.36(m, 16H), 7.37(s, 1H)

## 製造例 193



3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4-(4, 4, 5, 5,

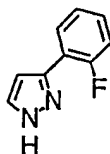
5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1 H-ピラゾール

製造例 185 と同様に、4-ブロモ-3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1 H-ピラゾール 1.5 g から、標題化合物 400 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.18(s, 6H), 1.26(s, 6H), 3.28(s, 3H), 3.55(t, J=5.2Hz, 2H), 3.96(t, J=5.2Hz, 2H), 6.60-6.70(m, 2H), 7.15-7.38(m, 16H), 7.66(s, 1H)

製造例 194



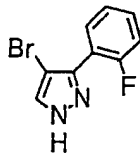
3-(2-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2'-フルオロアセトフェノン 3.25 g から標題化合物 4.17 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.74(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 7.17(ddd, J=11.6, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.21(ddd, J=7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 1H), 7.66(d, J=2.0Hz, 1H), 7.82(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H)

製造例 195



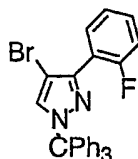
4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール

製造例 8 と同様に、3-(2-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール 4.17 g から、標題化合物 6.04 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 7.21(ddd,  $J=11.2, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.27(ddd,  $J=8.0, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.45(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.89(ddd,  $J=8.0, 8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H)

## 製造例 196

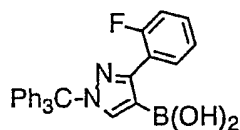
4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール 6.04 g から、標題化合物 (微黄色固体) 7.41 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 7.09-7.40(m, 18H), 7.42(s, 1H), 7.47(ddd,  $J=7.6, 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H)

## 製造例 197

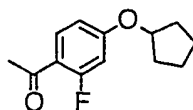
3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール 2.0 g から標題化合物 0.79 g (無色アモルファス) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 4.23(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.11-7.41(m, 18H), 7.46(ddd,  $J=7.6, 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.71(s, 1H)

## 製造例 198

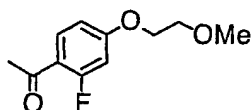
4'-シクロペンチルオキシ-2'-フルオロアセトフェノン

4'-ヒドロキシ-2'-フルオロアセトフェノン 2.5 g、臭化シクロペンタン 2.0 mL 及び炭酸セシウム 7.9 g のアセトニトリル (35 mL) 懸濁液を 1 時間加熱還流後、70℃で 15 時間加熱した。さらに、臭化シクロペンタン 1.0 mL を加え 3 時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去してクルードの標題化合物 (黄色油状物) 3.65 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.57-2.00(m, 8H), 2.58(d, J=5.2Hz, 3H), 4.75-4.83(m, 1H), 6.57(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.70(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

#### 製造例 199



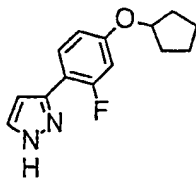
#### 2'-フルオロ-4'-(2-メトキシエトキシ)アセトフェノン

4'-ヒドロキシ-2'-フルオロアセトフェノン 2.52 g、2-ブロモエチルメチルエーテル 1.9 mL から製造例 198 と同様にして標題化合物 (黄色油状物) 3.27 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.59(d, J=5.2Hz, 3H), 3.45(s, 3H), 3.74-3.79(m, 2H), 4.13-4.19(m, 2H), 6.55(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.76(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.87(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

#### 製造例 200



#### 3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

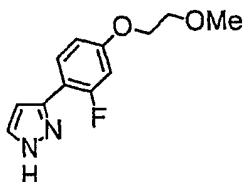
製造例 3 と同様の方法で、4'-シクロペンチルオキシ-2'-フルオロアセトフェ

ノン 3. 65 g から標題化合物 3. 47 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.58-1.99(m, 8H), 4.72-4.82(m, 1H), 6.61(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 6.68(dd, J=13.6, 2.4Hz, 1H), 6.73(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.59-7.71(m, 2H)

#### 製造例 201



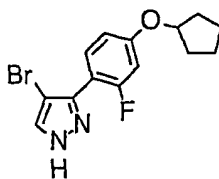
3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2'-フルオロ-4'-(2-メトキシエトキシ)アセトフェノン 3. 27 g から標題化合物 3. 48 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.46(s, 3H), 3.74-3.79(m, 2H), 4.12-4.17(m, 2H), 6.63(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 6.74(dd, J=13.6, 2.4Hz, 1H), 6.80(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.62(d, J=2.0Hz, 1H), 7.69(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

#### 製造例 202



4-ブロモ-3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

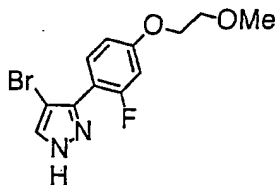
製造例 8 と同様に、3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール 3. 47 g から、クルードの標題化合物 5. 42 g (黄色油状物) を得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.50-2.02(m, 8H), 4.74-4.85(m, 1H), 6.70(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.77(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.77(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

## 製造例 203



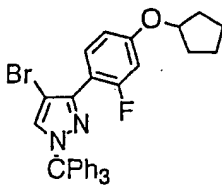
4-ブロモ-3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール 3.48 g から、クルードの標題化合物 5.01 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.46(s, 3H), 3.74-3.80(m, 2H), 4.13-4.18(m, 2H), 6.78(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.84(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.80(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

## 製造例 204



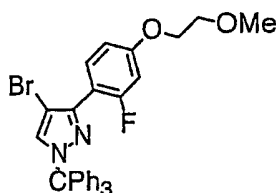
4-ブロモ-3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール 5.42 g から、標題化合物 (微黄色固体) 5.52 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.45-1.98(m, 8H), 4.70-4.78(m, 1H), 6.61-6.69(m, 2H), 7.14-7.37(m, 16H), 7.38(s, 1H)

## 製造例 205



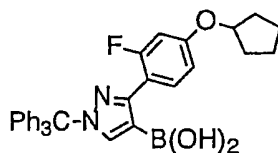
4-ブロモ-3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例15と同様の方法で、4-ブロモ-3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール5.01gから、標題化合物(無色アモルファス)3.79gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.45(s, 3H), 3.72-3.77(m, 2H), 4.09-4.14(m, 2H), 6.67-6.76(m, 2H), 7.02-7.42(m, 17H)

## 製造例 206



3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例25と同様にして、4-ブロモ-3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール500mgから標題化合物118mg(淡黄色アモルファス)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.45-1.98(m, 8H), 4.70-4.78(m, 1H), 6.62-6.71(m, 2H), 7.14-7.41(m, 16H), 7.69(s, 1H)

## 製造例 207



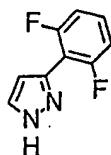
3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1  
H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1 H-ピラゾール 500 mg から標題化合物 147 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.45(s, 3H), 3.68-3.80(m, 2H), 4.08-4.18(m, 2H), 6.67-6.80(m, 2H), 7.10-7.41(m, 16H), 7.69(s, 1H)

## 製造例 208



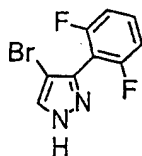
3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1 H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2', 6'-ジフルオロアセトフェノン 5.0 g から標題化合物 5.62 g (黄色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.83(dd, J=4.4, 2.0Hz, 1H), 6.99-7.08(m, 2H), 7.28(dddd, J=8.0, 8.0, 6.0, 6.0Hz, 1H), 7.71(d, J=2.0Hz, 1H)

## 製造例 209



4-ブロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール  
5.62 g から、クルードの標題化合物 10.11 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.99-7.07(m, 2H), 7.42(dddd, J=8.4, 8.4, 6.4, 6.4Hz, 1H), 7.72(s, 1H)

## 製造例 210

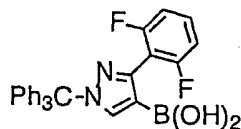
4-ブロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-  
1H-ピラゾール 10.11 g から、標題化合物 (微黄色固体) 9.84 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.90-6.98(m, 2H), 7.11-7.38(m, 16H), 7.45(s, 1H)

## 製造例 211

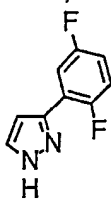
3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル硼酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-  
トリチル-1H-ピラゾール 3.0 g から標題化合物 1.0 g (無色結晶) を得  
た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.19(s, 1H), 6.92-7.00(m, 2H), 7.12-7.38(m, 16H), 7.73(s, 1H)

## 製造例 2 1 2

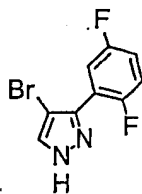
3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2',5'-ジフルオロアセトフェノン 5.2 g から標題化合物 5.64 g (黄色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.71-6.83(m, 1H), 6.92-7.03(m, 1H), 7.06-7.17(m, 1H), 7.48-7.63(m, 1H), 7.66(d, J=2.4Hz, 1H)

## 製造例 2 1 3

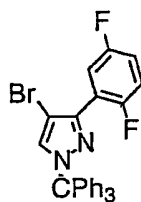
4-ブロモ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール 5.64 g から、クルードの標題化合物 11.83 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.05-7.22(m, 2H), 7.50-7.66(m, 1H), 7.68(s, 1H)

## 製造例 2 1 4



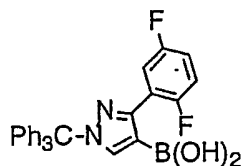
4-ブロモ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール 11.53 g から、標題化合物 (微黄色固体) 6.07 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.90-7.12(m, 2H), 7.13-7.40(m, 16H), 7.42(s, 1H)

製造例 215



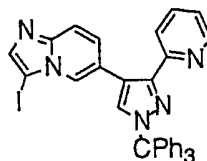
3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール 6.07 g から標題化合物 1.68 g (淡茶色結晶) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.16(s, 1H), 6.90-7.40(m, 18H), 7.70(s, 1H)

製造例 216



3-ヨード-6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

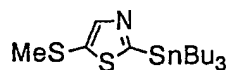
ルー4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 181 化合物) 231 mg から製造例 39 と同様の反応により、標題化合物 218 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

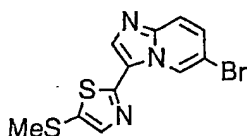
δ: 7.12(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.20(m, 1H), 7.23-7.38(m, 15H), 7.46(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.67(ddd, J=8.0, 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.79(dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 8.55(m, 1H), 8.68(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 製造例 217

5-メチルスルファニル-2-トリブチルスタニルチアゾール

5-メチルスルファニルチアゾール [ D.S. Noyce, S.A. Fike J. Org. Chem., 38, 3318 (1973) 記載化合物 ] 979 mg から製造例 46 と同様の条件で、標題化合物の粗生成物 2.96 g を濃緑色油状物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

## 製造例 218

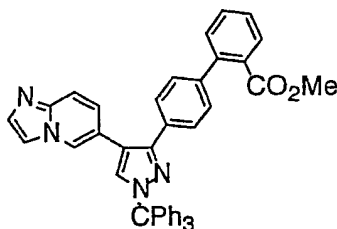
6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

5-メチルスルファニル-2-トリブチルスタニルチアゾール (製造例 217 化合物) 1.5 g と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 49 化合物) 1.32 g から製造例 57 と同様の反応により、標題化合物 538 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 2.54(s, 3H), 7.42(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.61(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 8.06(s, 1H), 9.82(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

### 製造例 219



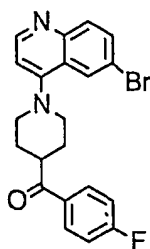
4' - (4-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル-1-トリチル-1 H-  
ピラゾール-3-イル) ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル

6-プロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン 217 mg、4'-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチルー1*H*-ピラゾール-3-イル] ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル (製造例 174 化合物) 845 mg から製造例 51 と同様の反応により、標題化合物 144 mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.66(s, 3H), 7.10(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 2H), 7.27(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.42(s, 1H), 7.44-7.58(m, 5H), 7.60(d, J=1.2Hz, 1H), 7.66(m, 2H), 7.66(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 8.05(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 220





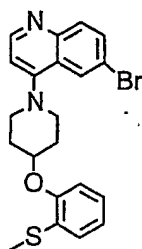
[1-(6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-イル]-(4-フルオロフェニル) メタノン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 120 mg と (4-フルオロフェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩 130 mg から、製造例 82 と同様にして標題化合物 43 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.05-2.24(m, 4H), 2.97-3.05(m, 2H), 3.44-3.59(m, 1H), 3.62-3.70(m, 2H), 6.89(d, J=5.0Hz, 1H), 7.16-7.21(m, 2H), 7.72(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.92(d, J=9.2Hz, 1H), 8.01-8.06(m, 2H), 8.15(d, J=2.4Hz, 1H), 8.73(d, J=5.0Hz, 1H)

製造例 221



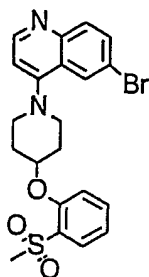
6-ブロモ-4-[4-(2-メチルスルファニルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 600 mg と 4-[2-(メチルスルファニル)フェノキシ] ピペリジン・塩酸塩 670 mg から製造例 82 と同様の方法により、標題化合物 743 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.15-2.29(m, 4H), 2.44(s, 3H), 3.16-3.21(m, 2H), 3.48-3.54(m, 2H), 4.68-4.75(m, 1H), 6.91-6.93(m, 2H), 6.99(td, J=7.6, 1.4Hz, 1H), 7.11-7.17(m, 2H), 7.71(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.91(d, J=9.2Hz, 1H), 8.15(d, J=2.4Hz, 1H), 8.72(d, J=4.4Hz, 1H)

製造例 222



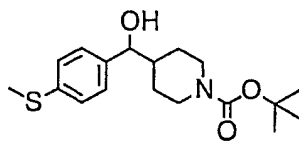
6-ブロモ-4-[4-(2-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン

製造例 2 2 1 で得られた 6-ブロモ-4-[4-(2-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン 7 4 3 mg とオキシソ 2. 1 g から、製造例 4 3 と同様の方法により、標題化合物 3 5 1 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.22-2.39(m, 4H), 3.17-3.24(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.50-3.59(m, 2H), 4.86-4.91(m, 1H), 6.95(d, J=5.0Hz, 1H), 7.10-7.15(m, 2H), 7.58-7.63(m, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.15(d, J=2.4Hz, 1H), 8.74(d, J=5.0Hz, 1H)

製造例 2 2 3



4-[ヒドロキシー(4-メチルスルファニルフェニル)-1-メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

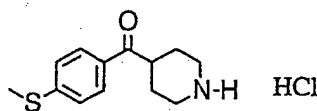
1-ブロモ-4-メチルスルファニルベンゼン 3 8 0 mg を無水テトラヒドロフラン 1 0 mL に溶かし、-7 0℃で 1. 5 9 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 1. 2 4 mL を滴下した。1 時間攪拌後、4-ホルミル-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4 0 0 mg の無水テトラヒドロフラン溶液 3 mL を滴下し-7 0℃で 2 時間攪拌した。徐々に 0℃まで昇温させて、水、塩化アンモニウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 150 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.06-1.29(m, 3H), 1.44(s, 9H), 1.67-1.77(m, 1H), 1.93-1.97(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.52-2.66(m, 2H), 4.00-4.40(m, 2H), 4.45(dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.20-7.25(m, 4H)

#### 製造例 224

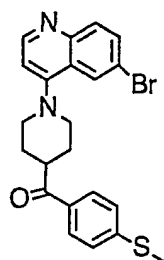


(4-メチルスルファニルフェニル) ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩  
 4-[ヒドロキシ(4-メチルスルファニルフェニル)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル（製造例 223 化合物）150 mg をジクロロメタン 4 mL に溶解し、-70℃でオキサリルクロリド 0.047 mL のジクロロメタン溶液 2 mL を滴下した。1時間攪拌後、ジメチルスルフォキシド 0.079 mL のジクロロメタン溶液 2 mL を滴下し-70℃で2時間攪拌した。トリエチルアミン 0.3 mL を加えて室温まで昇温し、水を加えてジクロロメタンにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥して溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、4-(4-メチルスルファニルベンゾイル) ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 99 mg を無色オイルとして得た。これに 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 5 mL を加えて1時間放置した。溶媒を留去して析出した結晶を酢酸エチル-エーテルで洗浄して、標題化合物 74 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.69-1.80(m, 2H), 1.86-1.96(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.98-3.06(m, 2H), 3.26-3.38(m, 2H), 3.67-3.76(m, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.91-7.96(m, 2H), 8.79 (brs, 2H)

#### 製造例 225



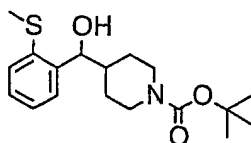
[1-(6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-イル]-(4-メチル  
スルファニルフェニル) メタノン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 70 mg と (4-メチルスルファニルフェニル) ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩 (製造例 224 化合物) 74 mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 57 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.05-2.24(m, 4H), 2.55(s, 3H), 2.97-3.05(m, 2H), 3.46-3.52(m, 1H), 3.62-3.68(m, 2H), 6.89(d, J=4.8Hz, 1H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.72(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.90-7.94(m, 3H), 8.15(d, J=2.4Hz, 1H), 8.73(d, J=4.8Hz, 1H)

製造例 226



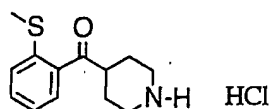
4-[ヒドロキシ-(2-メチルスルファニルフェニル)-メチル] ピペリジン-  
1-カルボン酸 t-ブチルエステル

1-ブロモ-2-メチルスルファニルベンゼン 570 mg と 4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 600 mg から、製造例 223 と同様の方法により、標題化合物 150 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.24-1.50(m, 3H), 1.41(s, 9H), 1.79-1.87(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.52-2.68(m, 2H), 4.00-4.40(m, 2H), 4.92(dd, J=6.2, 4.0Hz, 1H), 7.17-7.30(m, 3H), 7.40-7.44(m, 1H)

## 製造例 2 2 7

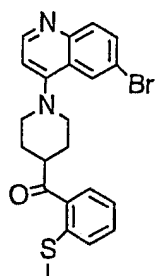


(2-メチルスルファニルフェニル) ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩  
 4- [ヒドロキシー (2-メチルスルファニルフェニル) -メチル] -ピペリジン  
 -1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (製造例 2 2 6 化合物) 5 3 5 m g から製  
 造例 2 2 4 と同様の方法で反応させ、標題化合物 2 3 3 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.69-1.80(m, 2H), 1.84-1.96(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.94-3.06(m, 2H), 3.24-3.32(m, 2H),  
 3.64-3.73(m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.94-7.97 (m,  
 1H)

## 製造例 2 2 8



[1-(6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-イル] - (2-メチル  
スルファニルフェニル) メタノン

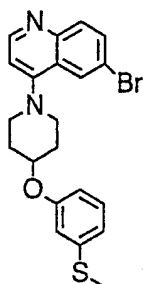
6-ブロモ-4-クロロキノリン 2 2 0 m g と (2-メチルスルファニルフェニ  
 ル) ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩 (製造例 2 2 7 化合物) 2 3 3 m g  
 から製造例 8 2 と同様の方法で反応させ、標題化合物 1 7 6 m g を淡黄色結晶とし  
 て得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.05-2.24(m, 4H), 2.48(s, 3H), 2.94-3.01(m, 2H), 3.43-3.51(m, 1H), 3.60-3.66(m, 2H),  
 6.88(d, J=5.0Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.39(d, J=7.2Hz, 1H), 7.47-7.51(m, 1H), 7.70-

7.75(m, 2H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(d, J=2.4Hz, 1H), 8.72(d, J=5.0Hz, 1H)

### 製造例 2 2 9



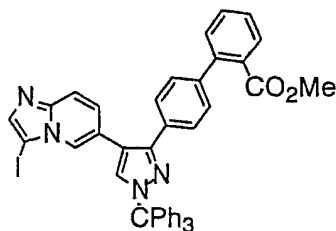
### 6-ブロモ-4-[4-(3-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 98 mg と 4-(3-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩 100 mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 96 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.09-2.17(m, 2H), 2.22-2.30(m, 2H), 2.50(s, 3H), 3.13-3.19(m, 2H), 3.43-3.50(m, 2H), 4.58-4.64(m, 1H), 6.73-6.76(m, 1H), 6.85-6.88(m, 2H), 6.90(d, J=4.8Hz, 1H), 7.23(t, J=8.0Hz, 1H), 7.72(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.92(d, J=9.0Hz, 1H), 8.15(d, J=2.2Hz, 1H), 8.72(d, J=4.8Hz, 1H)

### 製造例 2 3 0



### 4'-[4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル]ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエス

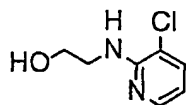
テル

4' - (4-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル) ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル (製造例 2 19 化合物) 142 mg から製造例 39 と同様の反応により、標題化合物 134 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.66(s, 3H), 7.15(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.27(m, 9H), 7.36(m, 11H), 7.48(s, 1H), 7.51(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 2H), 7.66(s, 1H), 7.80(dd, J=7.6, 0.8Hz, 1H), 8.04(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 231

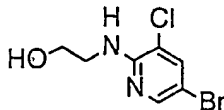
2-(3-クロロ-2-ピリジニルアミノ) エタノール

2, 3-ジクロロピリジン 11.46 g と 2-アミノエタノール 9.8 mL を 100℃ で 24 時間加熱した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 2.1 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.63-3.68(m, 2H), 3.84(t, J=4.8Hz, 2H), 4.48(brs, 1H), 5.45(brs, 1H), 6.57(dd, J=8.0, 5.2Hz, 1H), 7.48(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97(d, J=5.2Hz, 1H)

## 製造例 232

2-(5-ブロモ-3-クロロ-2-ピリジニルアミノ) エタノール

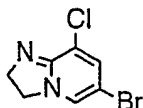
2-(3-クロロ-2-ピリジニルアミノ) エタノール 2.1 g をジクロロメタン

25 mLに溶解し0℃で*N*-ブロモスクシンイミド2.3 gを少量ずつ加えた後、1.5時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して標題化合物3.17 g（黄色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.63-3.76(m, 2H), 3.86(t, J=4.8Hz, 2H), 5.58(bris, 1H), 7.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=2.0Hz, 1H)

### 製造例 233



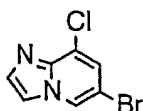
6-ブロモ-8-クロロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

2-(5-ブロモ-3-クロロ-2-ピリジニルアミノ)エタノール3.17 gをキシレン25 mLに懸濁させ、塩化チオニル4.5 mLを室温で滴下し、14時間100℃で加熱した。生じた固体をろ取後、酢酸エチルで洗浄し標題化合物の塩酸塩2.3 gを得た。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、酢酸エチルおよびジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して標題化合物2.08 g（黄色固体）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.00-4.16(m, 4H), 7.00(d, J=2.0Hz, 1H), 7.08(d, J=2.0Hz, 1H)

### 製造例 234



6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-8-クロロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン2.08 gをアセトン36 mLに溶解し、二酸化マンガン9.1 gとともに9時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライトを通してろ過し酢酸エチルで洗浄し

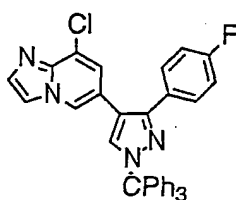


た。溶媒を留去して得られた粗成績体をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物1. 27 g（淡黄色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.38(d, J=1.2Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.70(s, 1H), 8.25(d, J=1.2Hz, 1H)

### 製造例 235



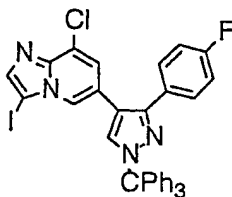
8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例34と同様にして、6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン400mg、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例25化合物）853mgから、標題化合物929mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.95-7.02(m, 2H), 7.14(d, J=1.2Hz, 1H), 7.21-7.29(m, 6H), 7.32-7.40(m, 9H), 7.42(s, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.54(d, J=1.2Hz, 1H), 7.65(d, J=1.2Hz, 1H), 7.93(d, J=1.2Hz, 1H)

### 製造例 236



8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

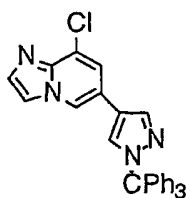
製造例39と同様にして、8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1

ートリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (製造例 235 化合物) 929mg と *N*-ヨードスクシンイミド 395mg から標題化合物 1.01g を淡茶褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.98-7.05(m, 2H), 7.22(d, J=1.2Hz, 1H), 7.23-7.30(m, 6H), 7.33-7.41(m, 9H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.89(d, J=1.2Hz, 1H)

製造例 237



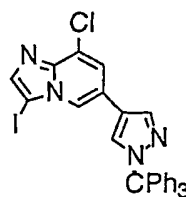
8-クロロ-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン

製造例 34 と同様にして、6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (製造例 234 化合物) 400mg、1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル硼酸 674mg から、標題化合物 820mg (白色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.16-7.22(m, 7H), 7.31-7.40(m, 10H), 7.62(s, 1H), 7.65-7.68(m, 1H), 7.90(s, 1H), 8.14-8.18(m, 1H)

製造例 238



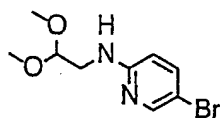
8-クロロ-3-ヨード-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン

製造例 39 と同様にして、8-クロロ-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例 237 化合物) 820 mg から標題化合物 0.86 g を淡茶褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.17-7.24(m, 6H), 7.33-7.40(m, 9H), 7.39(d, J=1.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.95(s, 1H), 8.11(d, J=1.6Hz, 1H)

製造例 239



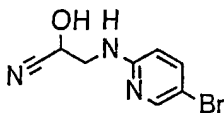
(5-ブロモ-2-ピリジニル)-(2,2-ジメトキシエチル)アミン

2,5-ジブロモピリジン 50 g とアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール 50 mL を 130℃ で 8 時間加熱した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 23.53 g (黄色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.42(s, 6H), 3.45(dd, J=5.6, 5.6Hz, 2H), 4.53(t, J=5.6Hz, 1H), 4.60-4.72(m, 1H), 6.34(d, J=8.8Hz, 1H), 7.46(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H)

製造例 240



3-(5-ブロモ-2-ピリジニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピオニトリル(5-ブロモ-2-ピリジニル)-(2,2-ジメトキシエチル)アミン 23.53 g をテトラヒドロフラン 180 mL に溶解し、1N塩酸 180 mL を加え 70℃ で 3.5 時間加熱した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし酢酸エチル

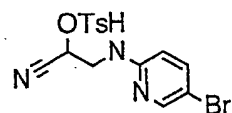
で抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して粗アルデヒド 11.8 g を得た。

引き続き、粗アルデヒドをトルエン 110 mL に溶解し、0℃で1.0 M ジエチルアルミニウムシアニド-トルエン溶液 83 mL をゆっくり滴下し、さらに室温で18時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ不溶物をセライトを通して別し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 7.2 g（黄色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.57-3.73(m, 1H), 3.81-3.92(m, 1H), 4.62-4.78(m, 1H), 5.00-5.14(m, 1H), 6.53(d, J=8.8Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.08(d, J=2.4Hz, 1H)

#### 製造例 241



トルエン-4-スルホン酸 2-(5-ブromo-2-ピリジニルアミノ)-1-シアノエチルエステル

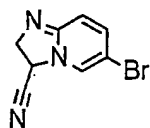
3-(5-ブromo-2-ピリジニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピオニトリル 7.2 g をジクロロメタン 60 mL に溶解し、0℃でジイソプロピルエチルアミン 7.8 mL 及び 4-トルエンスルホン酸クロリド 6.3 g を加え、徐々に室温まで昇温しながら2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 7.64 g（黄色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.44(s, 3H), 3.66-3.75(m, 1H), 3.91-3.98(m, 1H), 4.65-4.75(m, 1H), 5.39(dd, J=8.0, 3.2Hz, 1H), 6.28(d, J=8.8Hz, 1H), 7.30(d, J=8.0Hz, 2H), 7.46(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.76(d,

$J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.04(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 2 4 2



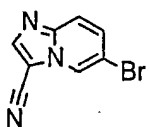
#### 6-ブロモ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニトリル

トルエン-4-スルホン酸 2-(5-ブロモ-2-ピリジニルアミノ)-1-シアノエチルエステル 7.64 g をアセトニトリル 76 mL に溶解し 15 時間加熱還流した。溶媒を留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎジクロロメタンで抽出後、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、NHシリカゲルを通してろ過した。溶媒を留去し標題化合物 3.83 g (黄色固体) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.24(dd,  $J=14.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.33(dd,  $J=14.8, 12.0\text{Hz}$ , 1H), 4.94(dd,  $J=12.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.33(d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 6.85(dd,  $J=10.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.16(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 2 4 3



#### 6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニトリル

方法 1) 製造例 2 4 2 で合成した 6-ブロモ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニトリル 3.83 g を 1, 4-ジオキサン 34 mL に溶解し、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン 4.3 g と共に  $90^\circ\text{C}$  で 2 時間加熱した。酢酸エチルで希釈後、セライトを通して不溶物をろ別し、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、NHシリカゲルを通してろ過した。溶媒を留去し標

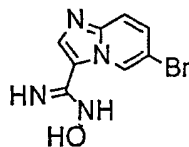
題化合物 3. 24 g (茶色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.53(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.51-8.54(m, 1H)

方法 2) 6-ブロモ-3-ヨロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 49 化合物) 80 g をテトラヒドロフラン 500 mL に溶解し、0℃で 1.0 M 臭化イソプロピルマグネシウム-テトラヒドロフラン溶液 273 mL をゆっくり滴下し 30 分攪拌後、4-トルエンスルホニルシアニド 68 g のテトラヒドロフラン溶液 380 mL を 1 時間かけてゆっくり滴下し、さらに 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで希釈後、セライトろ過した。有機層を分離後、水層を酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、NH シリカゲルを通してろ過した。溶媒を留去し得られた固体をジエチルエーテルで粉碎しろ取後、ヘキサンで洗浄し標題化合物 39.4 g (茶色固体) を得た。

製造例 244



6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシアミジン

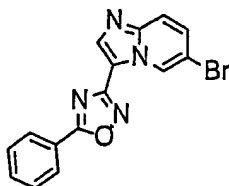
6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニトリル 39.4 g をトルエン 710 mL 及びメタノール 90 mL 混合溶媒に懸濁し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 13.6 g およびカリウム t-ブチルオキシド 22 g と共に 2.5 時間加熱還流した。溶媒を留去し得られる固体をメタノールに懸濁し、水を加えた。生じた沈殿物をろ取し、水で洗浄後乾燥することにより標題化合物 35.3 g (茶褐色固体) を不純物との混合物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.12(brs, 2H), 7.49(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(d, J=9.6Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.59(d,

J=2.0Hz, 1H), 9.95(s, 1H)

#### 製造例 2 4 5



#### 6-ブロモ-3-(5-フェニル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

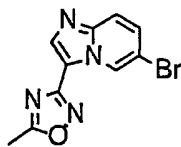
6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 2 4 4 化合物）34 mg をジクロロメタン 1 mL に懸濁し、0℃でジイソプロピルエチルアミン 35  $\mu$ L 及び塩化ベンゾイル 17  $\mu$ L を加え 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出し飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去し中間体 43 mg を得た。

引き続き、得られた中間体をテトラヒドロフラン 4 mL に溶解し、1.0 M フッ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液 0.12 mL を滴下し室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 13 mg（黄色固体）を得た。

#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.49(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.56-7.68(m, 3H), 7.69(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.23-8.29(m, 2H), 8.47(s, 1H), 8.41-8.45(m, 1H)

#### 製造例 2 4 6



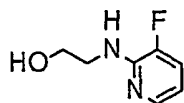
6-ブロモ-3-(5-メチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

製造例 2 4 5 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 2 4 4 化合物）1 2 0 m g からアシル化剤に無水酢酸 5 3  $\mu$  L を用いて反応を行い、標題化合物 3 3 m g （淡黄色アモルファス）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.71(s, 3H), 7.47(dd,  $J=9.6$ , 2.0Hz, 1H), 7.67(dd,  $J=9.6$ , 0.8Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 9.34(dd,  $J=2.0$ , 0.8Hz, 1H)

製造例 2 4 7



2-(3-フルオロ-2-ピリジニルアミノ) エタノール

2-クロロ-3-アミノピリジン 1 2 . 8 g を 6 0 % ヘキサフルオロリン酸水溶液 1 2 0 m L に懸濁し、0℃で亜硝酸ナトリウム 9 . 0 g を少量ずつ加えると結晶が析出した。結晶をろ取後、ジエチルエーテルで洗浄し、ジアゾニウム塩 1 5 . 7 5 g を得た。

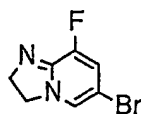
引き続き、ジアゾニウム塩をキシレン 1 0 0 m L に懸濁し 8 5℃で 3 時間加熱した後、トリエチルアミン 2 8 m L を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、シリカゲルを通してろ過した。酢酸エチルを留去し、得られるキシレン溶液に、2-アミノエタノール 6 . 0 m L を加え 1 3 0℃で 1 0 時間加熱した。以下製造例 2 3 1 と同様の操作を行い標題化合物 3 8 5 m g （黄色油状物）を混合物として得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.60-3.68(m, 2H), 3.84(t, J=4.8Hz, 2H), 6.52-6.60(m, 1H), 7.12-7.20(m, 1H), 7.80-7.85(m, 1H)

製造例 2 4 8



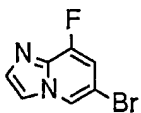
6-ブロモ-8-フルオロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 2 3 2 と同様にして、製造例 2 4 7 で得られた 2-(3-フルオロ-2-ピリジニルアミノ)エタノール 3 8 5 mg から 2-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イルアミノ)エタノール 2 4 5 mg を混合物として得た。引き続き、製造例 2 3 3 と同様にして標題化合物 8 7 mg (黄色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.97-4.17(m, 4H), 6.63(dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 6.98(d, J=2.0Hz, 1H)

製造例 2 4 9



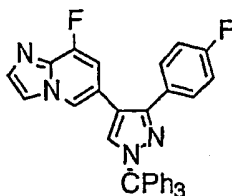
6-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 2 3 4 と同様にして、6-ブロモ-8-フルオロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン 8 7 mg から標題化合物 4 6 mg (淡黄色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.03(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.63(d, J=3.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 8.12-8.15(m, 1H)

製造例 2 5 0



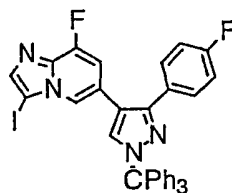
8-フルオロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例34と同様にして、6-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン46mg、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例25化合物）115mgから、標題化合物110mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.75(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 6.96-7.03(m, 2H), 7.21-7.29(m, 6H), 7.32-7.40(m, 9H), 7.42(s, 1H), 7.42-7.45(m, 2H), 7.55(dd, J=3.2, 1.2Hz, 1H), 7.63(d, J=1.2Hz, 1H), 7.84(d, J=1.6Hz, 1H)

製造例251



8-フルオロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

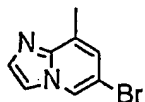
製造例39と同様にして、8-フルオロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例250化合物）110mgから標題化合物118mgを白色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.86(dd, J=10.8, 1.2Hz, 1H), 6.98-7.05(m, 2H), 7.22-7.30(m, 6H), 7.32-7.42(m, 9H),

7.43-7.48(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.80(d, J=1.2Hz, 1H)

### 製造例 2 5 2



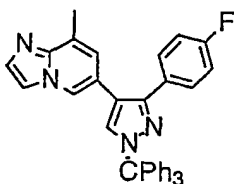
#### 6-ブロモ-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

M. Yamanaka et. al., Chem. Pharm. Bull., 39, 1556 (1991)に記載される方法に準じ、2-アミノ-3-メチル-5-ブロモピリジン 5.0 g から標題化合物 6.17 g (淡黄色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.61(s, 3H), 7.06(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.61(s, 1H), 8.17(s, 1H)

### 製造例 2 5 3



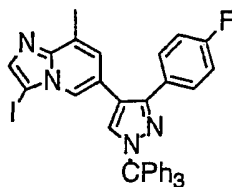
#### 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 3 4 と同様にして、6-ブロモ-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 396 mg、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 2 5 化合物) 925 mg から、標題化合物 813 mg (無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.84(brs, 1H), 6.93-6.99(m, 2H), 7.21-7.28(m, 6H), 7.31-7.38(m, 9H), 7.39(s, 1H), 7.46-7.51(m, 3H), 7.59(d, J=1.6Hz, 1H), 7.88(brs, 1H)

### 製造例 2 5 4



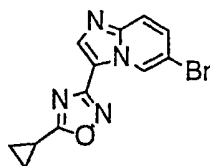
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨード-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 39 と同様にして、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 253 化合物）813mg から標題化合物 904mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.88-6.92(m, 1H), 6.94-7.02(m, 2H), 7.23-7.30(m, 6H), 7.32-7.40(m, 9H), 7.44-7.50(m, 3H), 7.65(d, J=1.6Hz, 1H), 7.83-7.85(m, 1H)

製造例 255



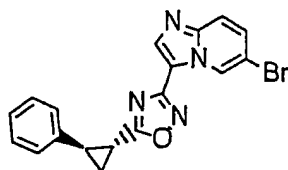
6-ブロモ-3-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 245 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）295mg からアシル化剤にシクロプロパンカルボニルクロリド 0.115mL を用いて反応を行い、標題化合物 170mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.27-1.42(m, 4H), 2.26-2.34(m, 1H), 7.44(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 9.31(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 256



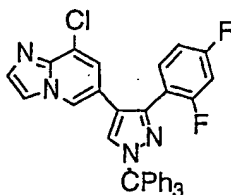
6-ブロモ-3-[5-(2-フェニルシクロプロピル)-[1,2,4]オキサジ  
アゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 245 と同様に、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）202 mg からアシル化剤にトランス-2-フェニルシクロプロパンカルボニルクロリド 0.14 mL を用いて反応を行い、標題化合物 115 mg（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.78(ddd, J=8.8, 6.8, 5.2Hz, 1H), 1.97(ddd, J=8.8, 5.2, 5.2Hz, 1H), 2.55(ddd, J=8.8, 5.2, 4.4Hz, 1H), 2.85(ddd, J=8.8, 6.8, 4.4Hz, 1H), 7.16-7.38(m, 5H), 7.45(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 9.33(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 257



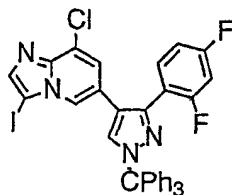
8-クロロ-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-  
4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 34 と同様に、6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 234 化合物）200 mg、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 172 化合物）1.2 g から、標題化合物 301 mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.76-6.83(m, 1H), 6.87-6.94(m, 1H), 7.08(d, J=1.2Hz, 1H), 7.17-7.27(m, 6H), 7.30-7.47(m, 10H), 7.50(d, J=1.2Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.61-7.64(m, 1H), 7.82-7.85(m, 1H)

# 製造例 2 5 8



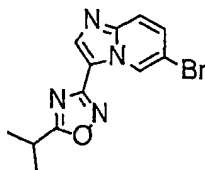
8-クロロ-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 3 9 と同様にして、8-クロロ-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 2 5 7 化合物）3 0 1 m g から標題化合物 3 3 7 m g を淡茶褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.79-6.86(m, 1H), 6.90-6.97(m, 1H), 7.19(d, J=1.2Hz, 1H), 7.22-7.50(m, 16H), 7.59(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.78(d, J=1.2Hz, 1H)

# 製造例 2 5 9



6-ブロモ-3-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

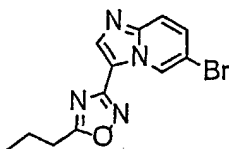
製造例 2 4 5 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 2 4 4 化合物）5 1 0 m g からアシル

化剤にイソ酪酸クロリド 0.25 mL を用いて反応を行い、標題化合物 238 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.49(d, J=6.8Hz, 6H), 3.27-3.39(m, 1H), 7.45(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 9.35(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 260



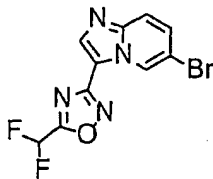
6-ブロモ-3-(5-プロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 245 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン (製造例 244 化合物) 510 mg からアシル化剤に酪酸クロリド 0.25 mL を用いて反応を行い、標題化合物 167 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.08(t, J=7.2Hz, 3H), 1.89-1.99(m, 2H), 2.97(t, J=7.2Hz, 2H), 7.46(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 9.35(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 261



6-ブロモ-3-(5-ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

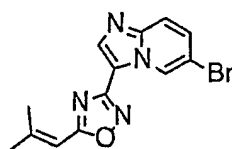
ジフルオロ酢酸 0.14 mL の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、

*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 2.0 mL, 2-(1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート 715 mg, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 60 mg を順次加え、さらに 6-ブロモ-*N*-ヒドロキシイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-カルボキシアミジン (製造例 244 化合物) 510 mg を加え室温で 1 時間、100℃で 5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標題化合物 258 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.92 (t, J=52.0Hz, 1H), 7.52(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.71(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 9.29(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 262



6-ブロモ-3-[5-(2-メチルプロペニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

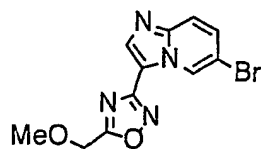
製造例 245 と同様にして、6-ブロモ-*N*-ヒドロキシイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-カルボキシアミジン (製造例 244 化合物) 300 mg からアシル化剤に 3,3-ジメチルアクリル酸クロリド 0.16 mL を用いて反応を行い、標題化合物 91 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.11(s, 3H), 2.39(s, 3H), 6.33-6.37(m, 1H), 7.45(dd, J=9.6, 2.4Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 9.40(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 263





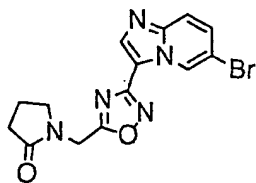
6-ブロモ-3-(5-メトキシメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例244化合物）300mg、4Åモレキュラーシーブス粉末1.5gおよび60%水素化ナトリウム60mgのテトラヒドロフラン5mL懸濁液を50℃で30分攪拌後、メトキシ酢酸エチルエステル0.21mLを加え2時間加熱還流した。水および酢酸エチルで希釈しセライトを通してろ過後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し標題化合物135mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.59(s, 3H), 4.80(s, 2H), 6.33-6.37(m, 1H), 7.48(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 9.34(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例264



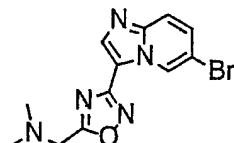
1-[3-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-5-イルメチル]-ピロリジン-2-オン

製造例263と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例244化合物）300mgからアシル化剤に2-オキソ-1-ピロリジン酢酸メチルエステル0.24mLを用いて反応を行い、標題化合物160mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.12-2.24(m, 2H), 2.47-2.56(m, 2H), 3.58-3.65(m, 2H), 4.84(s, 2H), 7.48(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 9.30(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 265



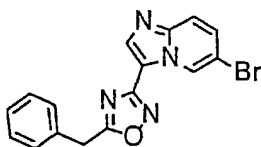
3-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル]-ジメチルアミン

製造例 263 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）310 mg からアシル化剤に *N,N*-ジメチルグリシン エチルエステル 0.26 mL を用いて反応を行い、標題化合物 159 mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.45(s, 6H), 3.91(s, 2H), 7.47(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.67(d, J=9.2Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 9.35(brs, 1H)

#### 製造例 266



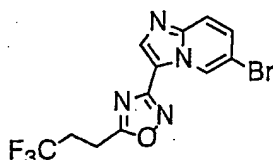
3-(5-ベンジル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 263 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）690 mg からアシル化剤にフェニル酢酸 メチルエステル 0.66 mL を用いて反応を行い、標題化合物 348 mg（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.34(s, 2H), 7.29-7.43(m, 5H), 7.45(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 9.32(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 267



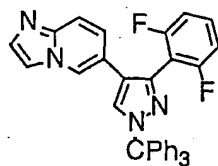
6-ブロモ-3-[5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 263 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）600mg からアシル化剤に 4,4,4-トリフルオロ酢酸 エチルエステル 600mg を用いて反応を行い、標題化合物 423mg（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.72-2.87(m, 2H), 3.27(t, J=8.0Hz, 2H), 7.48(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(d, J=9.6Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 9.31(d, J=2.0Hz, 1H)

## 製造例 268



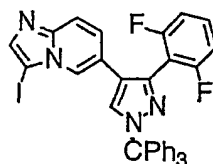
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 34 と同様にして、6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン 1.0g、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 211 化合物）4.0g から、標題化合物 2.89g（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.86-6.95(m, 2H), 6.97(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.21-7.51(m, 19H), 7.56(s, 1H), 7.90-7.93(m, 1H)

#### 製造例 269



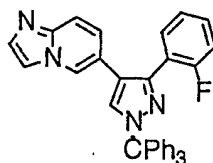
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 39 と同様にして、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 268 化合物）2.89 g と N-ヨードスクシンイミド 1.2 g から標題化合物 3.08 g を淡茶褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.90-7.00(m, 2H), 7.09(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.22-7.42(m, 16H), 7.46(d, J=9.2Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.85-7.88(m, 1H)

#### 製造例 270



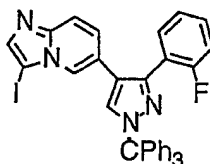
6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 34 と同様にして、6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン 1.0 g、3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 197 化合物）4.0 g から、標題化合物 2.49 g（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.96(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 6.98-7.04(m, 1H), 7.14(ddd, J=8.0, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.22-7.40(m, 17H), 7.41-7.47(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.56(d, J=0.8Hz, 1H), 7.90-7.93(m, 1H)

### 製造例 271



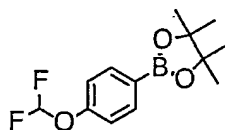
6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例39と同様にして、6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例270化合物) 2.49gとN-ヨードスクシンイミド1.2gから標題化合物2.73gを淡茶褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.92-7.10(m, 2H), 7.14-7.20(m, 1H), 7.24-7.43(m, 16H), 7.44-7.50(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.85-7.89(m, 1H)

### 製造例 272



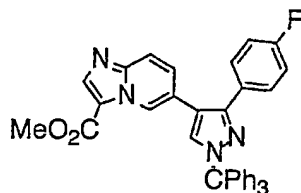
2-(4-(ジフルオロメトキシフェニル))-4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン

製造例185と同様にして、4-(ジフルオロメトキシ)プロモベンゼン3.0gから、標題化合物2.83gを黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.35(s, 12H), 6.54(t, J=73.2Hz, 1H), 7.09(d, J=8.4Hz, 2H), 7.80(d, J=8.4Hz, 2H)

## 製造例 273



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例39化合物) 2.5gの無水テトラヒドロフラン溶液20mLを窒素気流中ドライアイス-アセトン浴で-70℃以下に冷却し、*n*-ブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液)3mLを徐々に加えた。同条件下で50分攪拌した後適量のドライアイスを加え、徐々に室温まで昇温させながら一夜攪拌した。反応液にジエチルエーテル、水、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え水層を分取した。有機層をさらに1N水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、合わせた水層を冷却しながら塩化アンモニウムで中和した。

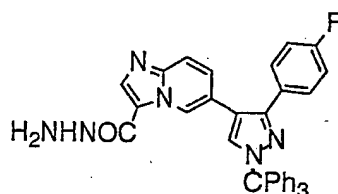
この水層を酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸の粗生成物2.18gを淡褐色アモルファスとして得た。このカルボン酸とジメチル硫酸0.38mL、炭酸水素ナトリウム650mg、アセトン30mLの混合物を4時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取して、水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物742mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.89(s, 3H), 6.96(t, J=8.8Hz, 2H), 7.25(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.43(m, 2H), 7.47(s, 1H),

7.62(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 9.20(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

#### 製造例 274



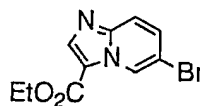
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 メチルエステル (製造例 273 化合物) 740 mg、ヒドラジン-水和物 0.32 mL、エタノール 20 mL の混合物を 6 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 283 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.04(br, 2H), 6.95(t, J=8.8Hz, 2H), 7.19(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.30(brs, 1H), 7.35(m, 9H), 7.43(m, 2H), 7.46(s, 1H), 7.59(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 9.31(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

#### 製造例 275



6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 エチルエステル

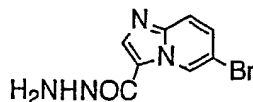
6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 49 化合物) 9.69 g、無水テトラヒドロフラン 450 mL の混合物を窒素気流中氷水冷却下に、臭化イソプロピルマグネシウム (0.75 M テトロヒドロフラン溶液) 4.5 mL を徐々に加えた。次いでこの反応液を室温に戻して 1.5 時間攪拌した。反応液を

ドライアイス-アセトン浴で $-60^{\circ}\text{C}$ 以下に冷却し、クロロ炭酸エチル $4.5\text{ mL}$ の無水テトラヒドロフラン溶液 $50\text{ mL}$ を $30$ 分で滴下して $0^{\circ}\text{C}$ まで昇温させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加えた後、酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 $5.09\text{ g}$ を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ :  $1.43(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 3\text{H})$ ,  $4.43(\text{q}, J=7.2\text{Hz}, 2\text{H})$ ,  $7.49(\text{dd}, J=9.2, 2.0\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.63(\text{dd}, J=9.2, 0.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.27(\text{s}, 1\text{H})$ ,  $9.49(\text{dd}, J=2.0, 0.8\text{Hz}, 1\text{H})$

#### 製造例 276



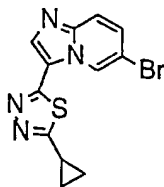
#### 6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 エチルエステル $1.94\text{ g}$ 、ヒドラジン-水和物 $6\text{ mL}$ 、エタノール $20\text{ mL}$ の混合物を $1$ 時間加熱還流した。析出した結晶を濾取してエタノールで洗浄し、真空ポンプで減圧乾燥し標題化合物 $1.71\text{ g}$ を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ :  $4.50(\text{brs}, 2\text{H})$ ,  $7.59(\text{dd}, J=9.6, 2.0\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.72(\text{dd}, J=9.6, 0.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.30(\text{s}, 1\text{H})$ ,  $9.62(\text{dd}, J=2.0, 0.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $9.86(\text{brs}, 1\text{H})$

#### 製造例 277





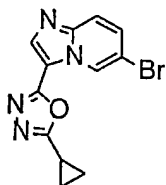
6-ブロモ-3-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド（製造例 276 化合物）510mg、炭酸水素ナトリウム202mg、テトラヒドロフラン 15mL、水15mLの混合物に、室温でシクロプロパンカルボニルクロリド0.22mLを加え一夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム、食塩、テトラヒドロフランを加えて有機層を分取した。水層をさらにテトラヒドロフランで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて結晶を濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。シクロプロパンカルボン酸 N'-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジドの粗生成物606mgを淡褐色結晶として得た。このカルボン酸ヒドラジド体200mg、Lawesson's 試薬250mg、無水トルエン20mLの混合物を1時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物48mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.21-1.33(m, 4H), 2.45(m, 1H), 7.47(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 9.89(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 278



6-ブロモ-3-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

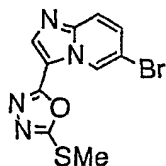
製造例 277 の合成過程で得られたシクロプロパンカルボン酸 N'-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジドの粗生成物20

0 mg、オキシ塩化リン 3 mL、アセトニトリル 5 mL の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて氷水及び飽和炭酸水素ナトリウムの混合物に注いだ。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 50 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.25(m, 4H), 2.28(m, 1H), 7.50(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 9.60(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 279



#### 6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

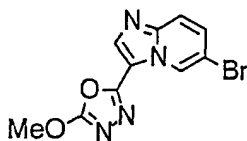
6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド（製造例 276 化合物）1 g、二硫化炭素 0.24 mL、水酸化ナトリウム 157 mg、エタノール 15 mL、水 15 mL の混合物を 5 時間加熱還流した。反応液を氷水及び飽和塩化アンモニウム水溶液の混合物に注ぎ析出した結晶を濾取した。濾液に 1 N 塩酸を加えてさらに結晶を濾取した。合わせた結晶を真空ポンプで減圧乾燥し、5-(6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-チオール粗生成物 1.12 g を淡褐色結晶として得た。このチオール体 258 mg、炭酸カリウム 242 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 30 mL の混合物に、窒素気流中氷水冷却下でよう化メチル 60 μL を加え 10 分攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で二回および飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。

得られた残渣にヘキサンを加えて結晶を濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。標題化合物 245 mg を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.81(s, 3H), 7.52(dd,  $J=9.2$ , 2.0Hz, 1H), 7.68(dd,  $J=9.6$ , 0.8Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 9.55(dd,  $J=2.0$ , 0.8Hz, 1H)

製造例 280



6-ブロモ-3-(5-メトキシ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

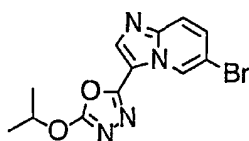
6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例279化合物) 981 mg、ジクロロメタン 30 mL の混合物に氷水冷却下 *m*-クロロ過安息香酸 1.16 g を加え、次いで室温に戻して一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二回および飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。6-ブロモ-3-(5-メタンスルフィニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン及び6-ブロモ-3-(5-メチルスルホニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの混合物の粗生成物 995 mg を淡褐色結晶として得た。この混合物 150 mg、メチルアミン(30%メタノール溶液) 90  $\mu\text{L}$ 、メタノール 10 mL の混合物を室温で10分攪拌した。反応液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 121 mg を白

色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.28(s, 3H), 7.49(dd,  $J=9.6$ , 2.0Hz, 1H), 7.66(dd,  $J=9.6$ , 0.8Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 9.50(dd,  $J=2.0$ , 0.8Hz, 1H)

製造例 281



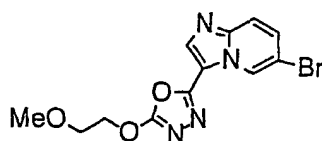
6-ブロモ-3-(5-イソプロポキシ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 280 の合成過程で得られた 6-ブロモ-3-(5-メタンスルフィニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン及び 6-ブロモ-3-(5-メチルスルホニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの混合物の粗生成物 60 mg、イソプロピルアルコール 2 mL、トリエチルアミン 0.3 mL、無水テトラヒドロフラン 3 mL の混合物を一夜加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 33 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.54(d,  $J=6.4$ Hz, 6H), 5.24(m, 1H), 7.48(dd,  $J=9.6$ , 2.0Hz, 1H), 7.66(dd,  $J=9.6$ , 0.8Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 9.52(dd,  $J=2.0$ , 0.8Hz, 1H)

製造例 282



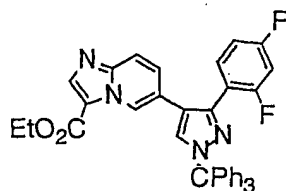
6-ブロモ-3-[5-(2-メトキシエトキシ) [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

製造例 280 の合成過程で得られた 6-ブロモ-3-(5-メタンスルフィニル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン及び 6-ブロモ-3-(5-メチルスルホニル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの混合物の粗生成物 60 mg、2-メトキシエタノール 2 mL から製造例 281 と同様の反応により、標題化合物 5.6 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.46(s, 3H), 3.84(m, 2H), 4.73(m, 2H), 7.49(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 9.49(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 283



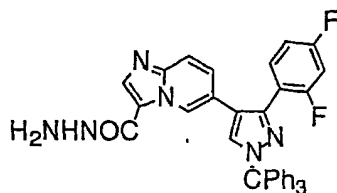
6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 エチルエステル

6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 エチルエステル (製造例 275 化合物) 286 mg と 3-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 172 化合物) 1.5 g から製造例 34 と同様の反応により、標題化合物 665 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 1.37(t,  $J=7.2$ Hz, 3H), 4.35(q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 6.76(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.18(dd,  $J=9.2$ , 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.43(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.58(dd,  $J=9.2$ , 0.8Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 9.13(dd,  $J=1.6$ , 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 284



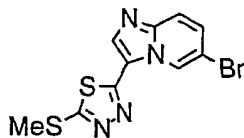
6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド

6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 エチルエステル(製造例283化合物) 306mgから製造例274と同様の反応により、標題化合物 195mgを淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 4.01(bris, 2H), 6.75(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.14(dd,  $J=9.2$ , 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.43(m, 1H), 7.55(dd,  $J=9.2$ , 1.2Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.97(s, 1H), 9.24(dd,  $J=1.6$ , 1.2Hz, 1H)

#### 製造例 285



6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニル[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド(製造例276化合物) 306mg、二硫化炭素 195mg、メタノール 12mLの混合物

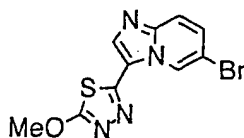
に氷水冷却下水酸化カリウム（粉末）66mgを加え2.5時間撹拌した。次に室温に戻して4時間後、よう化メチル75 $\mu$ Lを加えて一夜撹拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。*N'*-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジンカルボジチオ酸メチルエステルの粗生成物243mgを淡黄色結晶として得た。この化合物と

-トルエンスルホン酸一水和物255mg、トルエン15mLの混合物を1.5時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えてさらに炭酸水素ナトリウムでアルカリ性にした。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物20mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.88(s, 3H), 7.49(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 9.85(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 286



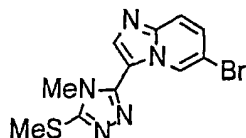
6-ブロモ-3-(5-メトキシ[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニル[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例285化合物）18mgから製造例280と同様の反応により、標題化合物9mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 4.28(s, 3H), 7.46(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 9.80(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 287



6-ブロモ-3-(4-メチル-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド（製造例276化合物）306mg、エタノール5mLの混合物に室温で、イソチオシアン酸メチル82μL次いで2N水酸化ナトリウム水溶液0.6mLを加え2日間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム及び水を加え、結晶を濾取して水洗後70℃で一晩温風乾燥した。結晶に酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルを加えてトリチュレーションして濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。1-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシル)-4-メチルチオセミカルバジドの粗生成物283mgを淡褐色結晶として得た。この化合物と5%炭酸ナトリウム水溶液10mLの混合物を1.5時間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウムを加え、結晶を濾取して水洗後真空ポンプで減圧乾燥した。5-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-3-チオンの粗生成物208mgを淡黄色結晶として得た。この化合物と炭酸カリウム187mg、N,N-ジメチルホルムアミド15mLの混合物に、窒素気流中氷水冷却下でよう化メチル50μLを加え一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で二回および飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物107mgを淡黄色結晶として得た。

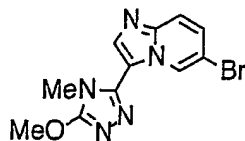
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.82(s, 3H), 3.77(s, 3H), 7.45(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.99(s,



1H), 9.75(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 288



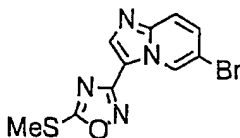
6-ブロモ-3-(5-メトキシ-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-3-(4-メチル-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 287 化合物) 50 mg から製造例 280 と同様の反応により、標題化合物 35 mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.64(s, 3H), 4.25(s, 3H), 7.44(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.62(d, J=9.6Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 9.79(brs, 1H)

#### 製造例 289



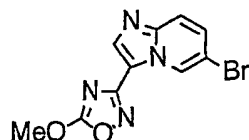
6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミジン (製造例 244 化合物) 1.02 g から製造例 279 と同様の反応により、標題化合物 77 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.85(s, 3H), 7.44(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 9.84(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 290



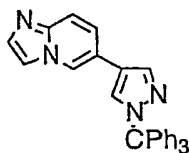
6-ブロモ-3-(5-メトキシ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)  
イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例289化合物)105mgから製造例280と同様の反応により、標題化合物12mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.28(s, 3H), 7.43(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 9.85(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 291



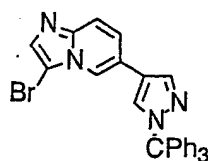
6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例34と同様の方法で、6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン4.6gと1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸10gから標題化合物8.9gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.18-7.22(m, 6H), 7.24(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.32-7.37(m, 9H), 7.55-7.61(m, 3H), 7.62(d, J=0.8Hz, 1H), 7.91(d, J=0.8Hz, 1H), 8.22(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 292



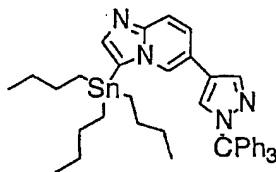
3-ブロモ-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

製造例 39 と同様にして、6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン (製造例 291 化合物) 6.4 g と *N*-プロモスクシンイミド 2.88 g から標題化合物 6.2 g (淡黄色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.18-7.23(m, 6H), 7.29(dd, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 7.33-7.38(m, 9H), 7.58(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.66(d, J=1.0Hz, 1H), 7.95(d, J=1.0Hz, 1H), 8.15(dd, J=1.8, 0.8Hz, 1H)

製造例 293



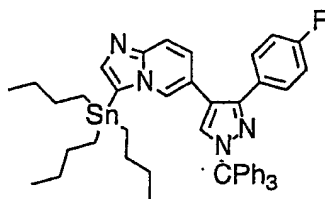
3-(1,1,1-トリブチルスタニル)-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

製造例 48 と同様の反応により、製造例 292 で得られた 3-ブロモ-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン 5.1 g から標題化合物 6.7 g を淡褐色アメ状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.86(t, J=7.2Hz, 9H), 1.16-1.21 (m, 6H), 1.34(sext. J=7.2Hz, 6H), 1.50-1.59 (m, 6H), 7.18-7.24(m, 7H), 7.32-7.37(m, 9H), 7.56(s, 1H), 7.58(d, J=0.8Hz, 1H), 7.60(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.88(d, J=0.8Hz, 1H), 8.13(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

製造例 294



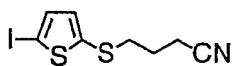
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(1,1,1-トリブチルスタニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例48と同様にして、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例39化合物)4gから標題化合物1.78gを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.84(t, J=7.2Hz, 9H), 1.00-1.05(m, 6H), 1.21-1.32(m, 6H), 1.41-1.51(m, 6H), 6.94-6.99(m, 2H), 7.04(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.22-7.29(m, 6H), 7.31-7.37(m, 9H), 7.39(s, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.57(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 7.85-7.87(m, 1H)

製造例295



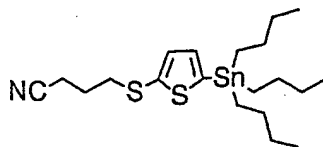
4-[(5-ヨード-2-チエニル)スルファニル]ブタンニトリル

チオフェン-2-チオール2.3g、4-プロモブチロニトリル3.0g、炭酸カリウム5.5gをN,N-ジメチルホルムアミド中、室温で攪拌して4-(2-チエニルスルファニル)ブタンニトリル3.4gを得た。4-(2-チエニルスルファニル)ブタンニトリル3.4gをN,N-ジメチルホルムアミド中N-ヨードスクシンイミド5.4gと反応させることで、標題化合物5.5gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.95(quint., J=7.0Hz, 2H), 2.52(t, J=7.0Hz, 2H), 2.87(t, J=7.0Hz, 2H), 6.83(dd, J=3.6, 0.8Hz, 1H), 7.21(dd, J=3.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 296



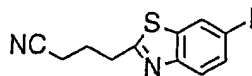
4-[(5-(1,1,1-トリブチルスタニル)-2-チエニル]スルファニル]ブタンニトリル

製造例 295 で得られた 4-[(5-ヨード-2-チエニル)スルファニル]ブタンニトリル 1.0 g の乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 溶液中に -60℃ で臭化イソプロピルマグネシウム (0.75 M テトラヒドロフラン溶液) 5.0 mL を滴下し 1 時間攪拌後、塩化トリブチルスズ 0.88 mL を加え -40℃ で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモン水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、NH シリカゲルクロマト (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 1.7 g を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.90(t, J=7.2Hz, 9H), 1.08-1.13 (m, 6H), 1.33(sext. J=7.2Hz, 6H), 1.51-1.60 (m, 6H), 1.94(quint., J=7.0Hz, 2H), 2.53(t, J=7.0Hz, 2H), 2.89(t, J=7.0Hz, 2H), 7.04(d, J=3.6, 0.4Hz, 1H), 7.21(d, J=3.6, 0.4Hz, 1H)

## 製造例 297



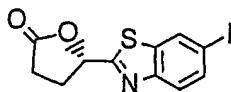
4-(6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンニトリル

特開平 5-194440 に記載の方法に準拠して合成した、4-(6-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンニトリル 1.1 g、亜硝酸イソアミル 2 mL、ヨウ化銅 (I) 0.96 g、ジヨードメタン 2 mL をテトラヒドロフラン中、80℃ で 1 時間加熱した。溶媒を留去後、NH シリカゲルカラムで精製して、標題化合物 888 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 2.29(quint,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.56(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.26(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.70(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.76(dd,  $J=8.8$ , 1.6Hz, 1H), 8.19(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 298



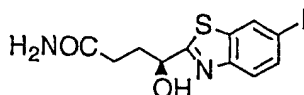
#### (5S)-5-(6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)テトラヒドロ-2-フランオン

特開平5-194440に記載の方法に準拠して合成した、(5S)-5-(6-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)テトラヒドロ-2-フランオン5.6gから、製造例297と同様の方法で、標題化合物3.8gを淡赤橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 2.64-2.74(m, 3H), 2.82-2.90(m, 1H), 5.81-5.85(m, 1H), 7.75(dd,  $J=8.8$ , 0.4Hz, 1H), 7.80(dd,  $J=8.8$ , 1.6Hz, 1H), 8.27(dd,  $J=1.6$ , 0.4Hz, 1H)

#### 製造例 299



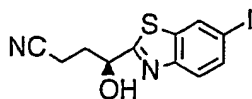
#### (4S)-4-ヒドロキシ-4-(6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンアミド

製造例298で得られた(5S)-5-(6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)テトラヒドロ-2-フランオン750mgをアセトニトリル2mL、テトラヒドロフラン2mLの混合溶媒に溶解し、28%アンモニア水2mLを加え、室温で1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出して、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した残渣からエタノール-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物765mgを淡オレンジの結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.26-2.36(m, 1H), 2.42-2.51(m, 1H), 2.56(t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 5.14-5.20(m, 1H), 5.51(bris, 1H), 5.65(bris, 1H), 5.79(d, 4.4Hz, 1H), 7.69(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.75(dd,  $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.25(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H)

### 製造例 300



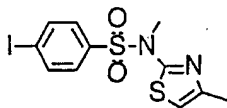
(4S)-4-ヒドロキシ-4-(6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンニトリル

製造例 299 で得られた (4S)-4-ヒドロキシ-4-(6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンアミド 556 mg、ピリジン 0.25 mL のテトラヒドロフラン溶液中に氷冷下で、無水トリフルオロ酢酸 0.33 mL を加え、2 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、NH シリカゲルクロマトで精製した。エタノール-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 390 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.20-2.30(m, 1H), 2.37-2.47(m, 1H), 2.53-2.62(m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 3.22(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.19-5.25(m, 1H), 7.72(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.79(dd,  $J=8.4, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.25(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H)

### 製造例 301



N1-メチル-N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-ヨード-1-ベンゼンスルホンアミド

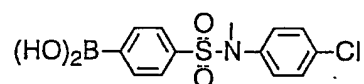
4-ヨードベンゼンスルホンクロリドと 2-アミノ-4-メチルチアゾールをピリジン中で反応させて得られた N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-ヨード-1-ベンゼンスルホンアミド 760 mg をメタノール 5 mL,

テトラヒドロフラン 3 mL の混合溶媒に溶かし、(トリメチルシリル) ジアゾメタン (2 M ヘキサン溶液) 1.1 mL を加えて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、NH シリカゲルカラムで精製して、標題化合物 335 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.28(d, J=1.2, 3H), 3.41(s, 3H), 6.53(d, J=1.2Hz, 1H), 7.49-7.53(m, 2H), 7.82-7.87(m, 2H)

### 製造例 302



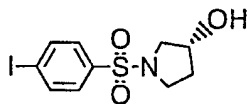
#### 4-[[4-クロロ(メチル)アニリノ]スルホニル]フェニルボロン酸

4-ヨードベンゼンスルホニルクロリドと 4-クロロ-N-メチルアニリンからトリエチルアミンの存在下、N, N-ジメチルホルムアミド中で反応させて得られた N1-(4-クロロフェニル)-N1-メチル-4-ヨード-1-ベンゼンスルホンアミド 407 mg から、製造例 25 と同様な方法により、標題化合物 310 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.12(s, 3H), 7.09-7.15(m, 2H), 7.38-7.44(m, 2H), 7.47(d, J=8.0Hz, 2H), 7.94(d, J=8.0Hz, 2H), 8.39(s, 2H)

### 製造例 303



#### (3R)-1-[(4-ヨードフェニル)スルホニル]テトラヒドロ-1H-3-ピロール

4-ヨードベンゼンスルホニルクロリド 3.0 g、(R)-(-)-3-ピロリジノール・塩酸塩 2.71 g、炭酸水素ナトリウム 4.2 g を水-酢酸エチル溶媒中で一晩激しく攪拌した。有機層の溶媒を減圧留去し、酢酸エチル-エーテルから結

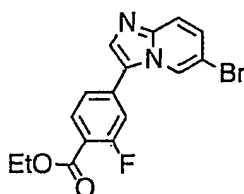


晶化して、標題化合物 3. 1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.82-1.90(m, 1H), 1.92-2.02(m, 1H), 3.21-3.28(m, 1H), 3.32-3.46(m, 3H), 4.38-4.45(m, 1H), 7.54-7.57(m, 2H), 7.86-9.93(m, 2H)

#### 製造例 304



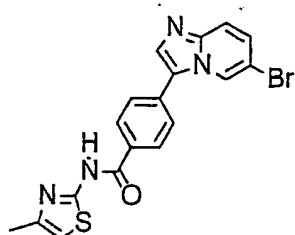
#### 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-安息香酸 エチルエステル

4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 エチルエステルから T. Ishiyama et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) の方法に従って調製した 2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 エチルエステル 4. 4 g と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 49 化合物) 3. 2 g から、製造例 51 と同様の方法により、標題化合物 1. 6 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.44(t, J=7.2Hz, 3H), 4.44(q, J=7.2Hz, 2H), 7.34(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.35(dd, J=11.6, 1.6Hz, 2H), 7.62(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 8.12(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.50(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 305



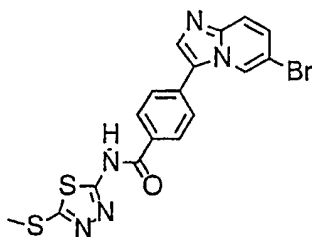
N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸(製造例54化合物)159mg、2-アミノ-4-メチル-1,3-チアゾール58mg、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート243mg、トリエチルアミン83 $\mu$ Lをジクロロメタン4mL中で一晩反応させた。反応液をNHシリカゲルカラムで精製して、標題化合物100mgを得た(淡黄色結晶、再結晶溶媒:酢酸エチル-メタノール)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.34(d, J=0.8Hz, 3H), 6.62(d, J=0.8Hz, 1H), 7.33(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.62(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.70-7.75(m, 2H), 7.81(s, 1H), 8.07-9.02(m, 2H), 8.51(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

製造例306



N1-[5-(メチルスルファニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

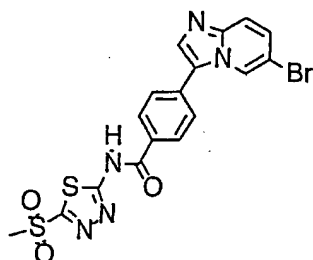
製造例305と同様にして、4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸(製造例54化合物)159mg、2-アミノ-5-(メチルチオ)-1,3,4-チアジアゾール49mgから、標題化合物178mgを褐色

固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.78(s, 3H), 7.44(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 0.4Hz, 1H), 7.74-7.79(m, 2H), 7.82(s, 1H), 8.23-8.28(m, 2H), 8.55(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H)

製造例 307



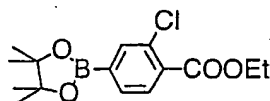
N1-[5-(メチルスルホニル)-1,3,4-チアゾール-2-イル]-4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

製造例 59と同様にして、N1-[5-(メチルスルファニル)-1,3,4-チアゾール-2-イル]-4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド(製造例 306化合物) 150mgとオキシソニ 1.5gから標題化合物 74mgを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.58(s, 3H), 7.50(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.71(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.94-7.99(m, 2H), 8.02(s, 1H), 8.31-8.36(m, 2H), 8.83(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 308



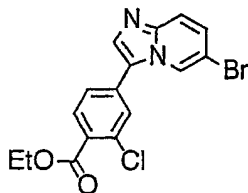
2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸 エチルエステル

T. Ishiyama et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) 記載の方法により、4-ブロモ-2-クロロ-安息香酸 エチルエステル 7.2gから、標題化合物 7.76gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.35(s, 12H), 1.40(t, J=7.2Hz, 3H), 4.40(q, J=7.2Hz, 2H), 7.69(dd, J=7.5, 0.9Hz, 1H),  
7.76(d, J=7.5Hz, 1H), 7.86(d, J=0.9Hz, 1H)

製造例 3 0 9



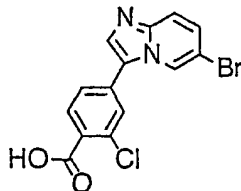
4 - (6 - ブロモ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 2 - クロロ -  
安息香酸 エチルエステル

製造例 3 0 4 と同様の方法で、6 - ブロモ - 3 - ヨード - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (製造例 4 9 化合物) 3. 0 g と、2 - クロロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸 エチルエステル (製造例 3 0 8 化合物) 7. 7 6 g から標題化合物 2. 4 5 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.43(t, J=7.0Hz, 3H), 4.44(q, J=7.0Hz, 2H), 7.32(dd, J=9.5, 1.9Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.59(dd, J=9.5, 0.8Hz, 1H), 7.64(d, J=1.7Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 8.00(d, J=8.1, 1H), 8.44(dd, J=1.9, 0.8Hz, 1H)

製造例 3 1 0



4 - (6 - ブロモ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 2 - クロロ -  
安息香酸

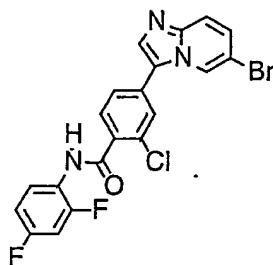
製造例 3 0 9 で得られた 4 - (6 - ブロモ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3

－イル)－2クロロ安息香酸 エチルエステル 2.45 g をテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)の混合溶媒 60 mL に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 9.7 mL を加え、室温で 24 時間放置した。溶媒を半量留去した後、氷冷下反応液を中和した。析出した結晶を濾取し、エタノールを加えて水浴にて加熱し、その後冷却して濾取することにより、標題化合物 1.8 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.48(dd, J=9.4, 2.0Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.4, 0.8Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.89(d, J=1.6Hz, 1H), 7.95(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 8.80 (dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

### 製造例 311



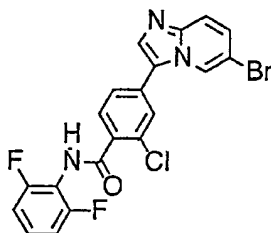
### 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)－2-クロロ-N-(2,4-ジフルオロフェニル)ベンズアミド

製造例 310 で得られた 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)－2-クロロ安息香酸 150 mg とチオニルクロライド 1.25 mL を 1 時間加熱還流し、過剰のチオニルクロライドを減圧留去した。得られた酸クロリドを、テトラヒドロフラン(6 mL) 溶媒中、2,4-ジフルオロフェニルアミン 55 mg、トリエチルアミン 0.12 mL と室温で 5 時間攪拌した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、標題化合物 42 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.90-7.01(m, 2H), 7.34(dd, J=9.5, 1.8Hz, 1H), 7.61(dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 7.62(dd, J=9.5, 0.8Hz, 1H), 7.67(d, J=1.9Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 8.02(d, J=8.1Hz, 1H), 8.28(brs, 1H), 8.42-8.49(m, 2H)

## 製造例 3 1 2



4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-クロロ-N-(2,6-ジフルオロフェニル)ベンズアミド

製造例 3 1 0 で得られた 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-クロロ安息香酸 200 mg とチオニルクロライド 1.7 mL から調製した製造例 3 1 0 化合物の酸クロリドと 2,6-ジフルオロフェニルアミン 80 mg を、ジクロロメタン炭酸水素ナトリウム 0.14 g を含む水 (3:1) の混合溶液 (9 mL) 中で 5 時間攪拌した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標題化合物 48 mg を得た (無色結晶、再結晶溶媒: ジエチルエーテル-ヘキサン)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.04(dd, J=8.4, 8.4Hz, 2H), 7.23-7.34(m, 1H), 7.34(dd, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 7.59(brs, 1H), 7.62(d, J=9.3Hz, 1H), 7.67(brs, 1H), 7.77(brs, 2H), 8.07(br, 1H), 8.46(brs, 1H)

## 製造例 3 1 3

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(2,4-ジフルオロフェニル)-アセトニトリル 5 g から標題化合物 1.14 g を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.84-0.87(m, 2H), 0.97-1.10(m, 2H), 1.82(brs, 2H), 6.75-6.82(m, 2H), 7.22-7.29(m, 1H)

## 製造例 3 1 4

1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(3, 4-ジクロロフェニル) - アセトニトリル 5 g から標題化合物 2. 63 g を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.95-0.99(m, 2H), 1.08-1.12(m, 2H), 1.79(brs, 2H), 7.08(dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.35(d, J=8.6Hz, 1H), 7.40(d, J=2.2Hz, 1H)

## 製造例 3 1 5

1 - (4-フルオロフェニル) - シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(4-フルオロフェニル) - アセトニトリル 5 g から標題化合物 0. 27 g を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.91-0.95(m, 2H), 1.02-1.06(m, 2H), 1.79(brs, 2H), 6.95-7.02(m, 2H), 7.24-7.30(m, 2H)

## 製造例 3 1 6

1 - (3-クロロフェニル) - シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(3-クロロフェニル) - アセトニトリル 5 g から標題化合物 2. 57 g を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.96-0.99(m, 2H), 1.07-1.11(m, 2H), 1.83(brs, 2H), 7.11-7.18(m, 2H), 7.22(d, J=7.6Hz, 1H), 7.29(t, J=2.0Hz, 1H)

## 製造例 3 1 7

1 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(3, 4-ジフルオロフェニル) - アセトニトリル 5 g から標題化合物 1. 73 g を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.92-0.96(m, 2H), 1.05-1.09(m, 2H), 1.80(brs, 2H), 6.96-7.14(m, 3H)

## 製造例 3 1 8

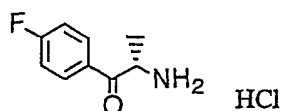
1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(4 - トリフルオロメチルフェニル) - アセトニトリル 4.83 g から標題化合物 1.85 g を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.01-1.05(m, 2H), 1.13-1.17(m, 2H), 1.86(brs, 2H), 7.38(d, J=8.4Hz, 2H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H)

## 製造例 3 1 9

(2 S) - 2 - アミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - オン

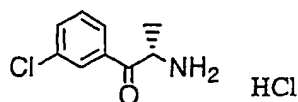
1 - ブロモ - 4 - フルオロベンゼン 5.2 g、マグネシウム 1 g から調製した Grignard 試薬のテトラヒドロフラン溶液に t - ブチル N - { (1 S) - 2 - [メトキシ (メチル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキシエチル} カルバメート 2.32 g のテトラヒドロフラン溶液を氷冷下で滴下した。5℃で2時間攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムで精製して、t - ブチル N - [ (1 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキシエチル] カルバメート 2.6 g を無色オイルとして得た。これを 4 N 塩酸 / 酢酸エチルで処理して標題化合物 1.73 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.43(d, J=7.2Hz, 3H), 5.13(q, J=7.2Hz, 1H), 7.41-7.49(m, 2H), 8.13-8.21(m, 2H), 8.47(brs, 2H)

## 製造例 3 2 0





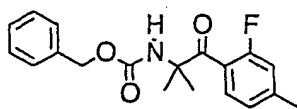
(2S)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オン

製造例 3 1 9 と同様にして、1-ブロモ-3-クロロベンゼン 5.7 g の Grignard 試薬と t-ブチル N-[(1S)-2-[メトキシ(メチル)アミノ]-1-メチル-2-オキシエチル]カルバメート 2.32 g から標題化合物 1.64 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.41(d, J=7.2Hz, 3H), 5.16(q, J=7.2Hz, 1H), 7.65(t, J=8.0Hz, 1H), 7.83(ddd, J=8.0, 2.0, 1.2Hz, 1H), 8.03(ddd, J=8.0, 1.2, 1.2Hz, 1H), 8.10(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 8.42(brs, 2H)

製造例 3 2 1



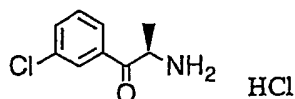
ベンジル N-[2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,1-ジメチル-2-オキシエチル]カルバメート

4-ブロモ-3-フルオロトルエン 809 mg のテトラヒドロフラン溶液に -70℃で、n-ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液) 2.58 mL を滴下した。30分攪拌後、ベンジル N-{2-[メトキシ(メチル)アミノ]-1,1-ジメチル-2-オキシエチル}カルバメートのテトラヒドロフラン溶液を滴下し、-40℃で1時間攪拌した。飽和アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトで精製して、標題化合物 253 mg を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.61(s, 6H), 2.36(s, 3H), 4.92(s, 2H), 5.49(brs, 1H), 6.84(d, J=11.6Hz, 1H), 6.96(br.d, J=8.0Hz, 1H), 7.15-7.20(m, 2H), 7.26-7.32(m, 3H), 7.32-7.45(m, 1H)

製造例 3 2 2



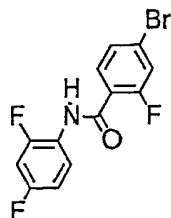
(2R) - 2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) プロパン - 1 - オン

製造例 3 1 9 と同様にして、1 - ブロモ - 3 - クロロベンゼン 4. 0 g の Grignard 試薬と t - ブチル N - { (1R) - 2 - [メトキシ (メチル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソエチル} カルバメート 1. 6 g から標題化合物 1. 1 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.41(d, J=7.2Hz, 3H), 5.16(q, J=7.2Hz, 1H), 7.65(t, J=8.0Hz, 1H), 7.83(ddd, J=8.0, 2.0, 1.2Hz, 1H), 8.03(ddd, J=8.0, 1.2, 1.2Hz, 1H), 8.10(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 8.42(brs, 2H)

製造例 3 2 3



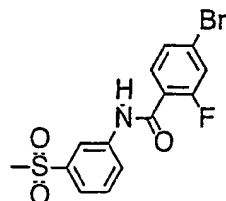
N1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアミド

4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸 3 5 6 mg のジクロロメタン懸濁液に触媒量の N, N - ジメチルホルムアミド存在下、オキザリルクロリド 2 8 4 μL を加え、3 0 分攪拌した。減圧濃縮後、得られた酸クロリドをジクロロメタン 3 mL に溶解し、2, 4 - ジフルオロアニリン 2 3 2 mg、炭酸水素ナトリウム 5 5 0 mg、水 5 mL、ジクロロメタン 5 mL の混合液に滴下し、室温で 1 時間激しく攪拌した。有機層を濃縮し、NH シリカゲルカラムで精製し、標題化合物 4 0 0 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.79-6.97(m, 2H), 7.41(dd, J=11.6, 2.0Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.06(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.37-8.44(m, 1H), 8.57(br, 1H)

## 製造例 3 2 4



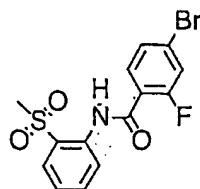
N1-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-4-ブロモ-2-フルオロベンズ  
アミド

4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸と3-(メチルチオ)アニリンから製造例 3 2 3 と同様にして得られた N1-[3-(メチルスルファニル)フェニル]-4-ブロモ-2-フルオロベンズアミド 460 mg をテトラヒドロフラン 15 mL, メタノール 10 mL, 水 10 mL 中でオキシソ 1.23 g と 1.5 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、NH シリカゲルカラムで精製して標題化合物 500 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.10(s, 3H), 7.44(dd, J=11.6, 1.6Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.75(ddd, J=8.0, 2.0, 0.8Hz, 1H), 8.05(ddd, J=8.0, 2.0, 0.8Hz, 1H), 8.07(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.19(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 8.54(br. 1H)

## 製造例 3 2 5



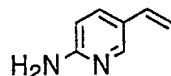
N1-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-4-ブロモ-2-フルオロベンズ  
アミド

製造例 3 2 4 と同様にして、N1-[2-(メチルスルファニル)フェニル]-4-ブロモ-2-フルオロベンズアミド 600 mg とオキシソ 2.17 g から標題化合物 634 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.10(s, 3H), 7.35(ddd, J=8.0, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.42(dd, J=10.8, 2.0Hz, 1H), 7.49(ddd, J=8.4, 2.0, 0.4Hz, 1H), 7.71(ddd, J=8.0, 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.97(d, J=8.0Hz, 1H), 8.0(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 8.60(dd, J=8.4, 0.4Hz, 1H), 10.3(br, 1H)

### 製造例 3 2 6



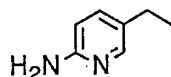
#### 5-ビニルピリジン-2-イルアミン

5-ブロモピリジン-2-イルアミン 4.13 g とトリブチル(ビニル)チン 7.95 g とテトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム 1.38 g をキシレン 70 mL 中で窒素雰囲気下 120℃ で 3 時間加熱した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 1.3 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 4.50(bris, 2H), 5.11(dd, J=10.8Hz, 0.8Hz, 1H), 5.56(dd, J=17.6, 0.8Hz, 1H), 8.47(d, J=8.4Hz, 1H), 6.58(dd, J=17.6, 10.8Hz, 1H), 7.56(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.05(d, J=2.4Hz, 1H)

### 製造例 3 2 7



#### 5-エチルピリジン-2-イルアミン

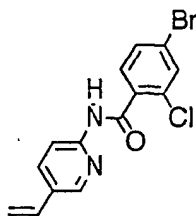
5-ビニルピリジン-2-イルアミン(製造例 3 2 6 化合物) 0.25 g と 10% パラジウム-炭素 0.1 g を酢酸エチル 5 mL 中で水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標題化合物 0.24 g を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 2.51(q, J=7.2Hz, 2H), 4.26(bris, 2H), 6.46(d, J=8.4Hz, 1H),

7.29(dd, J=8.4Hz, 1.8Hz, 1H), 7.91(d, J=1.8Hz, 1H)

### 製造例 3 2 8



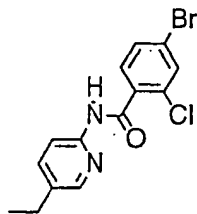
#### 4-ブロモ-2-フルオロ-N-(5-ビニルピリジン-2-イル)ベンズアミド

製造例 3 2 3 と同様の方法で、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 2 5 0 mg と 5-ビニルピリジン-2-イルアミン（製造例 3 2 6 化合物） 1 5 0 mg から、標題化合物 1 0 8 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 5.34(dd, J=11.1Hz, 0.8Hz, 1H), 5.78(dd, J=17.8Hz, 0.8Hz, 1H), 6.69(dd, J=17.8Hz, 11.1Hz, 1H), 7.42(dd, J=11.2Hz, 1.6Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.6Hz, 1.6Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.8Hz, 2.1Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.6, 8.6Hz, 1H), 8.33(d, J=2.1Hz, 1H), 8.33(d, J=8.8Hz, 1H), 8.98(br, 1H)

### 製造例 3 2 9



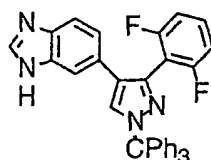
#### 4-ブロモ-N-(5-エチルピリジン-2-イル)-2-フルオロベンズアミド

製造例 3 2 3 と同様の方法で、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 2 5 0 mg と 5-エチルピリジン-2-イルアミン（製造例 3 2 7 化合物） 1 5 3 mg から、標題化合物 1 0 2 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.26(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 2.51(q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.41 (dd,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1.9Hz, 1H), 7.47(dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1.9Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2.4Hz, 1H), 8.04(dd,  $J=8.4$ , 8.4Hz, 1H), 8.17(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.26(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.91(br, 1H)

### 製造例 330



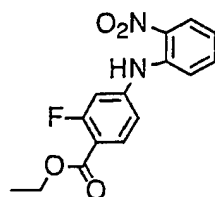
### 6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

製造例 34 と同様の方法により、製造例 64 化合物 2.0 g と 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 211 化合物) 3.89 g から、{6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチルピバレートと {5-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチルピバレートの 1:1 の混合物 2.95 g を無色固体として得た。これをメタノール-ジクロロメタン (2:1) の混合液 45 mL に溶解し、水素化ナトリウム 260 mg を加えて室温で 3.0 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、標題化合物 2.63 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.96-7.00(m, 1H), 7.14-7.24(m, 9H), 7.35-7.46(m, 10H), 7.49-7.58(m, 1H), 7.70(s, 1H), 8.14(s, 1H)

### 製造例 331



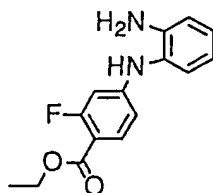
2-フルオロ-4-(2-ニトロフェニルアミノ)安息香酸 エチルエステル

4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル 1.0 g、2-ニトロアニリン 0.56 g、炭酸セシウム 1.85 g、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0) 37 mg、2,2'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-1,1'-ビナフチル(ラセミ混合物) 38 mg、トルエン 15 mL を窒素雰囲気下 100℃ で 24 時間撹拌した。水を加えてエーテルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.95 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.40(t, J=7.0Hz, 3H), 4.39(q, J=7.0Hz, 2H), 6.94-7.20(m, 3H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.93-8.00(m, 1H), 8.21-8.25(m, 1H), 9.42(brs, 1H)

製造例 332



4-(2-アミノフェニルアミノ)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル

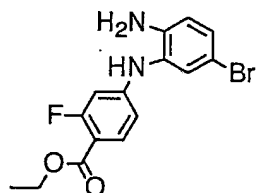
2-フルオロ-4-(2-ニトロフェニルアミノ)安息香酸 エチルエステル(製造例 331 化合物) 200 mg、鉄粉末 180 mg、塩化アンモニウム 350 mg、メタノール-水(5:3)の混合溶液 8 mL を 100℃ で 1 時間撹拌した。不溶物をセライト濾過し、水を加えてジクロロメタンで抽出した。NH シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)でして、標題化合物 179 mg を淡褐色結晶として得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 1.26(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 4.22(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.89(bris, 2H), 6.27(dd,  $J=14.4$ , 2.1Hz, 1H), 6.50(dd,  $J=8.8$ , 2.1Hz, 1H), 6.58(td,  $J=7.6$ , 1.6Hz, 1H), 6.78(dd,  $J=8.0$ , 1.6Hz, 1H), 6.90-7.03(m, 2H), 7.65(t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.18(bris, 1H)

### 製造例 3 3 3



### 4-(2-アミノ-5-ブロモフェニルアミノ)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル

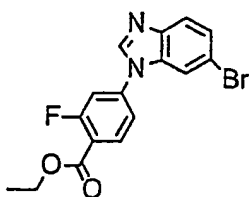
4-(2-アミノフェニルアミノ)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル (製造例 3 3 2 化合物) 179 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド 4 mL に溶解し、*N*-ブロモスクシンイミド 116 mg を氷冷下で加えて 2 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて 1 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 157 mg を赤色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.37(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 4.34(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.78(bris, 2H), 5.55(bris, 1H), 6.35(dd,  $J=13.2$ , 2.6Hz, 1H), 6.49(dd,  $J=8.4$ , 2.6Hz, 1H), 6.71(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.20(dd,  $J=8.4$ , 2.0Hz, 1H), 7.26(bris, 1H), 7.81(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

### 製造例 3 3 4





4-(6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-安息香酸 エチルエステル

4-(2-アミノ-5-ブロモフェニルアミノ)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル (製造例 333 化合物) 917 mg、トリエトキシメタン 7 mL を 140℃ で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して、NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 734 mg を淡桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.44(t, J=7.0Hz, 3H), 4.34(q, J=7.0Hz, 2H), 7.34(dd, J=10.8, 2.0Hz, 1H), 7.39(ddd, J=8.2, 2.0, 0.4Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.40(d, J=1.7Hz, 1H), 7.75(d, J=8.6Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.19(t, J=8.2Hz, 1H)

製造例 335



5-ブロモ-2-フルオロフェニルアミン

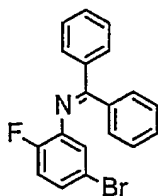
5-ブロモ-2-フルオロニトロベンゼン 3.0 g、鉄粉 3.8 g および塩化アンモニウム 7.3 g をメタノール 30 mL および水 30 mL の混合溶媒中 80℃ で 2 時間加熱した。セライトを通してろ過後、メタノールを減圧下留去し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、少量のシリカゲルカラムを通してろ過した。溶媒を減圧留去し標題化合物 2.43 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.78(brs, 2H), 6.75-6.80(m, 1H), 6.84(dd, J=10.8, 8.4Hz, 1H), 6.90(dd, J=8.4, 2.4Hz,

1H)

## 製造例 3 3 6

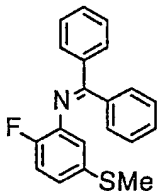
ベンズヒドリリデン- (5-ブロモ-2-フルオロフェニル) -アミン

5-ブロモ-2-フルオロフェニルアミン (製造例 3 3 5 化合物) 2. 4 3 g、ベンゾフェノン 2. 6 g および 4-トルエンスルホン酸 1 2 2 mg のトルエン 5 0 mL 溶液を共沸脱水しながら 6 時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し標題化合物 1. 9 1 g (無色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.77(dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 6.92(dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 6.98(ddd, J=8.8, 4.4, 2.4Hz, 1H), 7.11-7.19(m, 2H), 7.27-7.37(m, 3H), 7.38-7.54(m, 3H), 7.71-7.82(m, 2H)

## 製造例 3 3 7

ベンズヒドリリデン- (2-フルオロ-5-メチルスルファニルフェニル) -アミン

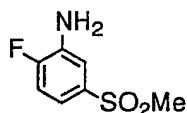
ベンズヒドリリデン- (5-ブロモ-2-フルオロフェニル) -アミン (製造例 3 3 6 化合物) 1. 8 5 g のテトラヒドロフラン 1 0 mL 溶液に、- 7 0 °C で n-ブチルリチウム (2. 6 6 M ヘキサン溶液) 2. 2 mL を滴下し 1 5 分攪拌後、メチルスルフィド 0. 5 3 mL のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液を滴下し、0 °C で 2 時

間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈後酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し標題化合物 1. 24 g（無色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.31(s, 3H), 6.67-6.96(m, 3H), 7.13-7.19(m, 2H), 7.25-7.36(m, 3H), 7.38-7.54(m, 3H), 7.74-7.82(m, 2H)

### 製造例 338



### 2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニルアミン

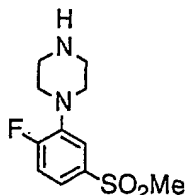
ベンズヒドリリデン-（2-フルオロ-5-メチルスルファニルフェニル）-アミン（製造例 337 化合物）1. 06 g、テトラ-*n*-プロピルアンモニウムペルルテニウム 116 mg、*N*-メチルモルフォリン-*N*-オキシド 1. 5 g および 4 Å モレキュラーシーブズ粉末 2 g のアセトニトリル 10 mL 溶液を室温で 19 時間攪拌後、さらにテトラ-*n*-プロピルアンモニウムペルルテナート 55 mg、*N*-メチルモルフォリン-*N*-オキシド 0. 4 g を加え 3 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈しセライトおよびを通してろ過後、溶媒を減圧下留去し粗生成物 1. 8 g を得た。引き続き、この生成物の加水分解のため、テトラヒドロフラン 20 mL および 1 規定塩酸 5 mL の混合溶媒に溶解し、室温で 1. 5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し標題化合物 432 mg（無色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

3.02(s, 3H), 4.08(brs, 2H), 7.12(dd, J=10.8, 8.4Hz, 1H), 7.23-7.30(m, 1H), 7.35(dd, J=8.4,

2.0Hz, 1H)

### 製造例 339



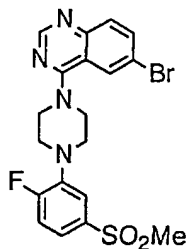
#### 1-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン

2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニルアミン (製造例 338 化合物) 432 mg およびビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 490 mg の 1, 2-ジクロロベンゼン溶液 10 mL を 200℃ で 9 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗生成物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し標題化合物 230 mg (茶褐色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

3.05(s, 3H), 3.03-3.08(m, 4H), 3.09-3.14(m, 4H), 7.17(dd, J=12.0, 8.4Hz, 1H), 7.47(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.51(ddd, J=8.4, 4.4, 2.4Hz, 1H),

### 製造例 340



#### 6-ブロモ-4-[4-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン-1-イル] キナゾリン

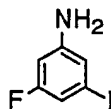
6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 115 mg、1-(2-フルオロ-5-メチル

スルホニルフェニル) ピペラジン (製造例 3 3 9 化合物) 1 1 5 m g、炭酸カリウム 1 2 3 m g、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド 2 m L の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えると結晶が析出した。さらに水で洗浄後、乾燥し標題化合物 1 6 5 m g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.06(s, 3H), 3.35-3.44(m, 4H), 3.92-3.99(m, 4H), 7.24(dd, J=12.0, 8.4Hz, 1H), 7.51-7.60(m, 2H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.78(s, 1H)

製造例 3 4 1



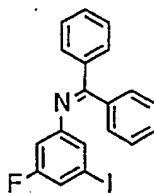
3-フルオロ-5-ヨードフェニルアミン

3-フルオロ-5-ヨードニトロベンゼン 3. 0 g より、製造例 3 3 5 と同様の反応を行い、クルードの標題化合物 3. 2 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.78(brs, 2H), 6.28-6.35(m, 1H), 6.75-6.84(m, 2H)

製造例 3 4 2



ベンズヒドリリデン-(3-フルオロ-5-ヨードフェニル)-アミン

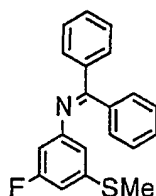
3-フルオロ-5-ヨードフェニルアミン (製造例 3 4 1 化合物) 3. 2 g より、製造例 3 3 6 と同様の反応を行い、標題化合物 0. 7 5 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.36-6.43(m, 1H), 6.86-6.92(m, 1H), 6.96-7.02(m, 1H), 7.08-7.16(m, 2H), 7.28-7.54(m,

6H), 7.68-7.76(m, 2H)

### 製造例 3 4 3



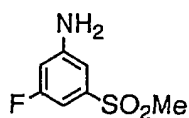
### ベンズヒドリリデンー（3-フルオロ-5-メチルスルファニルフェニル）-アミン

ベンズヒドリリデンー（3-フルオロ-5-ヨードフェニル）-アミン（製造例 3 4 2 化合物）0.75 g より、製造例 3 3 7 と同様の反応を行い、標題化合物 2 1 5 mg（黄色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.30(s, 3H), 6.18-6.24(m, 1H), 6.34-6.38(m, 1H), 6.50-6.55(m, 1H), 7.08-7.16(m, 2H), 7.24-7.35(m, 3H), 7.37-7.52(m, 3H), 7.68-7.77(m, 2H)

### 製造例 3 4 4



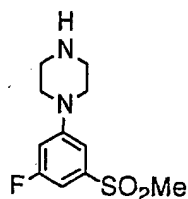
### 3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニルアミン

ベンズヒドリリデンー（3-フルオロ-5-メチルスルファニルフェニル）-アミン（製造例 3 4 3 化合物）2 1 5 g より、製造例 3 3 8 と同様の反応を行い、標題化合物 8 1 mg（黄色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

3.03(s, 3H), 4.11(brs, 2H), 6.52-6.63(m, 1H), 6.90-7.05(m, 2H),

### 製造例 3 4 5



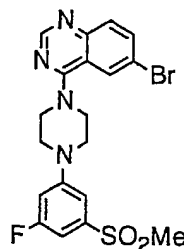
1-(3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン

3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニルアミン (製造例 3 4 4 化合物) 8 1 mg より、製造例 3 3 9 と同様の反応を行い、標題化合物 8 1 mg (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

2.99-3.08(m, 4H), 3.04(s, 3H), 3.21-3.27(m, 4H), 6.67(ddd, J=12.0, 2.0, 2.0Hz, 1H), 7.01(ddd, J=7.6, 2.0, 2.0Hz, 1H), 7.18-7.23(m, 1H),

製造例 3 4 6



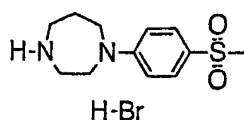
6-ブロモ-4-[4-(3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン-1-イル] キナゾリン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 6 0 mg、1-(3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン (製造例 3 4 5 化合物) 5 8 mg より、製造例 3 4 0 と同様の反応を行い、標題化合物 9 5 mg (淡黄色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.07(s, 3H), 3.50-3.58(m, 4H), 3.80-4.00(m, 4H), 6.80-6.87(m, 1H), 7.07-7.11(m, 1H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 8.03-8.09(m, 1H), 8.78(s, 1H)

## 製造例 3 4 7

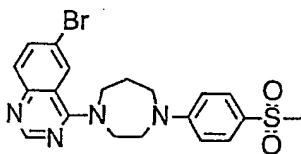
1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン・臭酸塩

1-ブロモ-4-(メチルスルファニル)ベンゼンをオキシソンのにより酸化して得られる1-ブロモ-4-(メチルスルホニル)ベンゼン1 gとホモピペラジン2.13 gを、150℃で約5時間反応させた。反応液中の過剰のホモピペラジンを減圧留去し、得られた残渣をエーテルで洗浄し、標題化合物350 mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.99-2.07(m, 2H), 2.98-3.02(m, 2H), 3.08(s, 3H), 3.22(dd, J=5.2, 4.8Hz, 2H), 3.59(dd, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 3.73-3.79(m, 2H), 6.97(d, J=9.2Hz, 2H), 7.97(d, J=9.2Hz, 2H)

## 製造例 3 4 8

4-[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]フェニル メチルスルホン

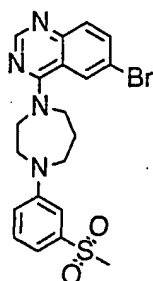
1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン・臭酸塩(製造例347化合物)150 mgと6-ブロモ-4-クロロキナゾリン144 mgより、製造例340と同様の反応を行い、標題化合物203 mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.22-2.28(m, 2H), 3.01(s, 3H), 3.72(dd, J=5.6, 5.6Hz, 2H), 3.90(dd, J=5.6, 5.6Hz, 2H), 3.93(dd, J=5.6, 5.6Hz, 2H), 4.10-4.16(m, 2H), 6.79(d, J=9.0Hz, 2H), 7.73(d, J=9.0Hz, 2H), 7.74(d, J=9.2Hz, 1H), 7.80(d, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 8.63(s, 1H)

## 製造例 3 4 9





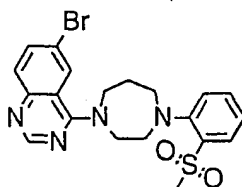
3-[4-(6-ブロモ-4-キノゾリニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]フェニル メチルスルホン

1-ブロモ-3-メチルスルファニルベンゼンをオキシソンのにより酸化して得られる1-ブロモ-3-メチルスルホニルベンゼン750mgとホモピペラジン2.0gにトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム220mgと2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル584mgと炭酸セシウム1.46gとトルエン13mLを加え、100℃で約10時間加熱した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して1-[3-(メチルスルホニル)ニル]-1,4-ジアゼパンを得た。この化合物208mgと6-ブロモ-4-クロロキノズリン150mgを用い、製造例340と同様の方法により、標題化合物176mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.27(dddd, J=4.8, 4.8, 4.8, 4.8Hz, 2H), 3.00(s, 3H), 3.70(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 3.89(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 3.90(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 4.15(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 6.96(dd, J=7.2, 2.8Hz, 1H), 7.20(d, J=7.0Hz, 1H), 7.38(dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 7.48(dd, J=7.2, 2.8Hz, 1H), 7.71(d, J=9.6Hz, 1H), 7.78(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 8.62(s, 1H),

製造例350



2-[4-(6-ブロモ-4-キノゾリニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]

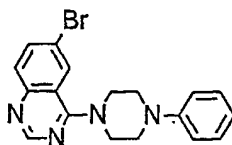
フェニル] メチルスルホン

1-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン・塩酸塩 1.50 mg  
と 6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 109 mg を用い、製造例 340 と同様の方  
法により、標題化合物 191 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.32-2.37(m, 2H), 3.23-3.27(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.48(dd, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 4.14(dd, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 4.21-4.22(m, 2H), 7.36(ddd, J=8.0, 8.0, 1.8Hz, 1H), 7.40(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.63(ddd, J=8.0, 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.76(d, J=9.0Hz, 1H), 7.80(dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 8.09(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.15(d, J=1.8Hz, 1H), 8.65(s, 1H)

## 製造例 351

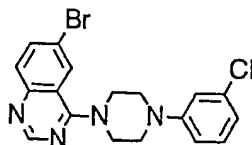
6-ブロモ-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)キナゾリン

1-フェニルピペラジン 200 mg と 6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 150 mg を用い、製造例 340 と同様の方法により、標題化合物 288 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.42(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.42(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.95(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.95(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 6.93-6.95(m, 2H), 7.29-7.43(m, 3H), 7.80(d, J=9.2, 1H), 7.83(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 8.76(s, 1H)

## 製造例 352

6-ブロモ-4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]キナゾリン

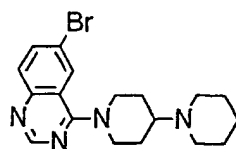
1-(3-クロロフェニル)ピペラジンの塩酸塩 958 mg と 6-ブロモ-4-ク

クロキナゾリン 1.0 g を用い、製造例 340 と同様の方法により、標題化合物 491 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.43(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.43(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.93(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.93(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 6.85(ddd, J=8.4, 2.4, 2.4Hz, 1H), 6.88(ddd, J=8.4, 2.4, 2.4Hz, 1H), 6.95(dd, J=2.4, 2.4Hz, 1H), 7.24(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.81(d, J=8.8Hz, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.07(d, J=2.0Hz, 1H), 8.78(s, 1H)

製造例 353



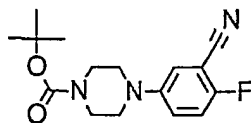
4-(1,4'-ビペリジニル)-1'-イル-6-ブロモキナゾリン

1,4'-ビペリジニル 414 mg と 6-ブロモ-4-クロキナゾリン 300 mg を用い、製造例 340 と同様の方法により、標題化合物 424 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.50-1.43(m, 2H), 1.66-1.58(m, 2H), 1.81-1.72(m, 2H), 2.01(d, J=5.2Hz, 2H), 2.57(m, 6), 3.14(dd, J=12.4, 12.4Hz, 2H), 4.38(d, J=12.4Hz, 2H), 7.27(s, 1H), 7.75(d, J=8.8Hz, 1H), 7.79(d, J=8.8Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 8.71(s, 1H)

製造例 354



4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル

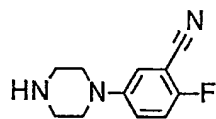
2,2'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-1,1'-ビナフチル 1.24 g と トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム 229 mg をトルエンに溶解させ

80℃で10分攪拌した。室温に戻した後、炭酸セシウム2.28g、5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル1.0g、1-ピペラジンカルボン酸 *t*-ブチルエステル1.09gを加え、80℃で12時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.11-7.16(m, 2H), 7.03-7.08(m, 1H), 3.58-3.61(m, 4H), 3.08-3.10(m, 4H), 1.49(s, 9H)

#### 製造例 355



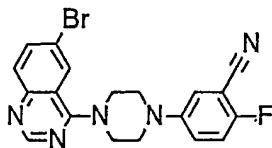
#### 2-フルオロ-5-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリル

4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸 *t*-ブチルエステル(製造例354化合物)500mgにトリフルオロ酢酸を室温で加えて数時間攪拌した。反応液を氷冷した後、アンモニア水を加えて攪拌し、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を全て合わせて乾燥させた後、濃縮して標題化合物340mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.04-3.15(m, 8H), 7.03-7.06(m, 1H), 7.08-7.16(m, 2H)

#### 製造例 356



#### 5-[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

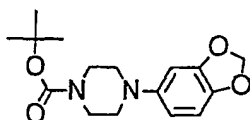
2-フルオロ-5-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリル(製造例355化合物)340mgと6-ブロモ-4-クロロキナゾリン403mgを用い、製造例3

40と同様の方法により、標題化合物200mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.35-3.40(m, 4H), 3.85-3.88(m, 4H), 7.10-7.22(m, 3H), 7.82(d, J=8.8Hz, 1H),  
7.85(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.78(s, 1H)

製造例357



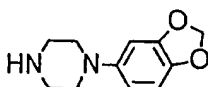
4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル

5-ブromo-1,3-ベンゾジオキソール1.0gと1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル1.2gを用い、製造例354と同様の方法により、標題化合物300mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.50(s, 9H), 2.99-3.01(m, 4H), 3.56-3.59(m, 4H), 5.92(s, 2H), 6.38(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.57(d, J=2.4Hz, 1H), 6.74(d, J=8.4Hz, 1H)

製造例358



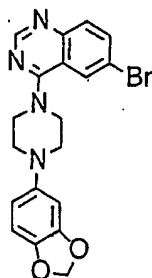
1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペラジン

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル(製造例357化合物)300mgとトリフルオロ酢酸を用い、製造例355と同様の方法により、標題化合物204mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.02(bd, 8H), 5.90(s, 2H), 6.36(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.56(d, J=2.4Hz, 1H), 6.72(d, J=8.4Hz, 1H)

## 製造例 359



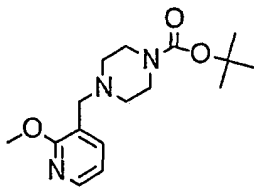
4-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペラジン-1-イル]-6-ブロモキナゾリン

1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペラジン(製造例358化合物) 200mgと6-ブロモ-4-クロロキナゾリン197mgを用い、製造例340と同様の方法により、標題化合物250mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.27(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 3.27(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 3.92(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 3.92(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 5.93(s, 2H), 6.43(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.61(d, J=2.4Hz, 1H), 6.75(d, J=8.4Hz, 1H), 7.79(d, J=9.2Hz, 1H), 7.82(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.06(d, J=1.6Hz, 1H), 8.76(s, 1H)

## 製造例 360



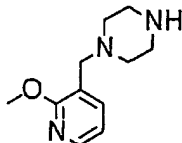
4-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル

3-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン400mgと1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル568mgを用い、製造例340と同様の方法により、標題化合物813mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.45(s, 9H), 2.42-2.44(m, 4H), 3.43-3.45(m, 4H), 3.51(s, 2H), 3.94(s, 3H), 6.87(dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 7.63(dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H), 8.06(dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H)

製造例 3 6 1



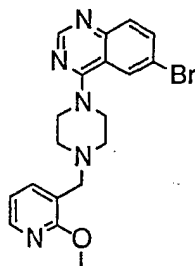
1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]ピペラジン

4-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-1-ピペラジincarボン酸 t-ブチルエステル (製造例 3 6 0 化合物) 8 1 3 mg とトリフルオロ酢酸を用い、製造例 3 5 5 と同様の方法により、標題化合物 5 7 2 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40-2.50(bd, 4H), 2.89-2.91(m, 4H), 3.49(s, 2H), 3.94(s, 3H), 6.86(dd, J=7.2, 4.8Hz, 1H), 7.65(d, J=7.2Hz, 1H), 8.05(d, J=4.8Hz, 1H)

製造例 3 6 2



3-{[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)ピペラジン-1-イル]メチル}-2-ピリジルメチルエーテル

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]ピペラジン (製造例 3 6 1 化合物) 2 0 0 mg と 6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 1 9 7 mg を用い、製造例 3 4 0 と同様の方法により、標題化合物 3 7 3 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

$\delta$ : 2.66-2.70(m, 4H), 3.61(bd, 2H), 3.85-3.90(m, 4H), 3.95(s, 3H), 6.95-6.98(m, 1H), 7.71(d, J=9.2Hz, 1H), 7.75(d, J=9.2Hz, 1H), 7.89-7.92(m, 1H), 8.05-8.06(m, 1H), 8.13(s, 1H), 8.58(s, 1H)

### 製造例 3 6 3



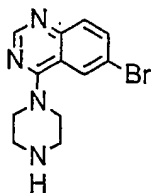
#### 4-(6-ブロモ-4-キノゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 1.67 g と 6-ブロモ-4-クロキナゾリン 2.0 g を用い、製造例 3 4 0 と同様の方法により、標題化合物 2.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.52(s, 9H), 3.64-3.75(m, 8H), 7.78(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 8.74(s, 1H)

### 製造例 3 6 4



#### 6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キノゾリン

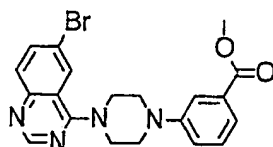
4-(6-ブロモ-4-キノゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (製造例 3 6 3 化合物) 2.80 g を用い、製造例 3 5 5 と同様の方法により、標題化合物 2.0 g を得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.00-3.10(m, 4H), 3.70-3.80(m, 4H), 7.75(dd, J=10, 2.0Hz, 1H), 7.79(dd, J=10, 0.8Hz, 1H), 8.00(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 8.75(s, 1H)

### 製造例 3 6 5



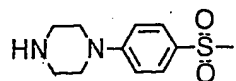
### 3 - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 4 - キナゾリニル ) ピペリジノ ] 安息香酸 メチルエステル

3 - ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸 メチルエステル 1. 41 g と 6 - ブロモ - 4 - クロロキナゾリン 1. 56 g を用い、製造例 3 4 0 と同様の方法により標題化合物 2. 89 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.42-3.50(m, 4H), 3.86-3.98(m, 7H), 7.17(d, J=8.0Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.57(d, J=8.0Hz, 1H), 7.65(bd, 1H), 7.79(d, J=9.2Hz, 1H), 7.83(d, J=9.2Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.77(s, 1H)

### 製造例 3 6 6



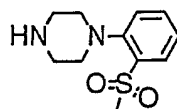
### 1 - ( 4 - メチルスルホニルフェニル ) ピペラジン

1 - ブロモ - 4 - メチルスルホニルベンゼン 3. 0 g、ピペラジン 3. 3 g 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム 470 mg の混合物を 120℃ から 140℃ で 5 時間攪拌した。混合物に水を加え、不溶物をろ別後、ろ液をジクロロメタンにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 2. 8 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.00(s, 3H), 3.02(m, 4H), 3.31(m, 4H), 6.92(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.98(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H),

### 製造例 367



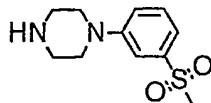
#### 1-(2-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン

1-(2-メタンスルファニルフェニル) ピペラジン 2.0 g、オキシソ 11.8 g 及びメタノール 200 mL の混合物を室温で 14 時間攪拌した。混合物を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、ジクロロメタンにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 2.5 g を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.00(s, 8H), 3.38(s, 3H), 7.32(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.40(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H),

### 製造例 368



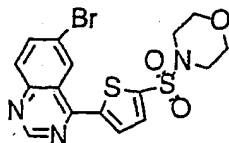
#### 1-(3-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン

製造例 366 と同様にして 1-ブromo-3-メチルスルホニルベンゼン 1.0 g、ピペラジン 1.2 g 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム 150 mg から標題化合物 120 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.04(s, 3H), 3.04(m, 4H), 3.22(m, 4H), 7.12(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.39-7.44(m, 2H)

## 製造例 369



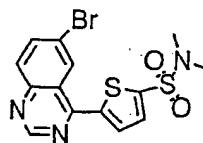
6-ブロモ-4-[5-(モルホリン-4-スルホニル)-チオフェン-2-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物)0.1gに窒素気流下氷冷下にてクロロスルホン酸0.18mL、チオニルクロライド0.19mLを加えて、13時間60℃で加熱した後、水、炭酸水素ナトリウム溶液を加えて中和し、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥して得られる、5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホニルクロライドをテトラヒドロフラン3mLに溶解させ、モルホリン0.3mLを加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で位置異性体を分離精製して、標題化合物57mg(無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.15-3.25(m, 4H), 3.79-3.87(m, 4H), 7.67(d, J=4.0Hz, 1H), 7.85(d, J=4.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.6Hz, 1H), 8.06(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 8.57(d, J=1.8Hz, 1H), 9.33(s, 1H)

## 製造例 370



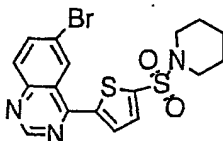
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホン酸 ジメチルアミド

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物)250mgとジメチルアミン4.7mLから製造例369と同様の反応により、標題化合物137mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.87(s, 6H), 7.68(d, J=4.0Hz, 1H), 7.84(d, J=4.0Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.8, 0.6Hz, 1H), 8.05(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.58(dd, J=2.0, 0.6Hz, 1H), 9.33(s, 1H)

### 製造例 3 7 1



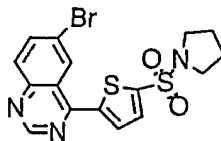
### 6-ブロモ-4-[5-(ピペリジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例 9 6 化合物) 250mg とピペリジン 0.93mL から製造例 3 6 9 と同様の反応により、標題化合物 152mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.46-1.54(m, 2H), 1.68-1.78(m, 4H), 3.13-3.20(m, 4H), 7.64(d, J=4.0Hz, 1H), 7.82(d, J=4.0Hz, 1H), 8.02(dd, J=8.8, 0.7Hz, 1H), 8.05(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.58(dd, J=1.8, 0.7Hz, 1H), 9.33(s, 1H)

### 製造例 3 7 2



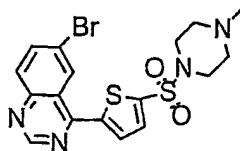
### 6-ブロモ-4-[5-(ピロリジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例 9 6 化合物) 250mg とピロリジン 0.79mL から製造例 3 6 9 と同様の反応により、標題化合物 127mg を淡橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.80-1.90(m, 4H), 3.37-3.44(m, 4H), 7.71(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.83(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.02(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.05(dd,  $J=8.8, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.58(d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 9.33(s, 1H)

### 製造例 373



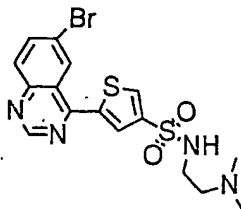
### 6-ブロモ-4-[5-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イル] キナゾリン

6-ブロモ-4-(2-チエニル) キナゾリン (製造例 96 化合物) 250 mg と 1-メチルピペラジン 1.05 mL から製造例 369 と同様の反応により、標題化合物 149 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.32(s, 3H), 2.54-2.59(m, 4H), 3.18-3.27(m, 4H), 7.65(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.82(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.02(dd,  $J=9.0, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.06(dd,  $J=9.0, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.55(dd,  $J=1.7, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 9.32(s, 1H)

### 製造例 374



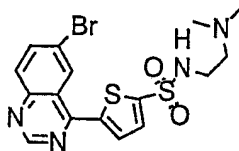
### 5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-3-スルホン酸 (N,N-ジメチルアミノエチル) アミド

6-ブロモ-4-(2-チエニル) キナゾリン (製造例 96 化合物) 131 mg と *N,N*-ジメチルエチレンジアミン 0.42 mL から製造例 369 と同様の反応により、標題化合物 24 mg を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.13(s, 6H), 2.38-2.43(m, 2H), 3.08-3.14(m, 2H), 7.98-8.08(m, 3H), 8.23-8.27(m, 1H), 8.55-8.58(m, 1H), 9.31(s, 1H)

### 製造例 375



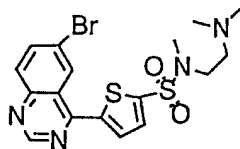
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物)131mgとN,N-ジメチルエチレンジアミン0.42mLから製造例369と同様の反応により、標題化合物57mgを淡褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.16(s, 6H), 2.42-2.47(m, 2H), 3.16-3.20(m, 2H), 7.72-7.81(m, 2H), 7.95-8.07(m, 2H), 8.57(brs, 1H), 9.33(s, 1H)

### 製造例 376



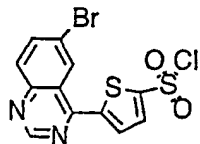
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホン酸(2-ジメチルアミノエチル)-メチル-アミド

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物)131mgとN,N,N'-トリメチルエチレンジアミン0.50mLから製造例369と同様の反応により、標題化合物131mgを淡褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.29(s, 6H), 2.54-2.59(m, 2H), 2.95(s, 3H), 3.22-3.27(m, 2H), 7.68(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.81(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99-8.07(m, 2H), 8.57(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 9.32(s, 1H)

## 製造例 377



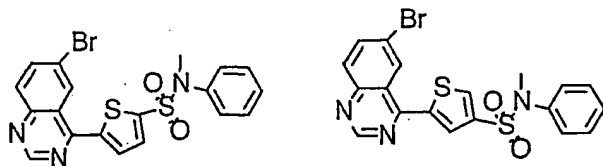
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフエン-2-スルホニルクロライ  
ド

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物)7.78gに窒素気流下氷冷下にてクロロスルホン酸14.4mL、チオニルクロライド14.42mLを加えて、16時間60℃で加熱した後、氷水に注加し、炭酸水素ナトリウム溶液を加えて中和し、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥した。エーテル-ヘキサンにて再結晶して、標題化合物2.47g(淡肌色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.84(d, J=4.0Hz, 1H), 8.01(d, J=4.0Hz, 1H), 8.04-8.09(m, 2H), 8.53-8.55(m, 1H), 9.37(s, 1H)

## 製造例 378



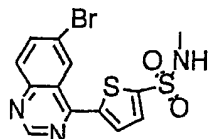
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフエン-2-スルホン酸 メチル  
フェニルアミド と 5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフエン-3  
-スルホン酸 メチルフェニルアミド

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物)131mgとN-メチルアニリン0.42mLから製造例369と同様の反応により、標題化合物142mgを橙色アモルファス位置異性体の混合物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.30(s, 1.05H), 3.36(s, 1.95H), 7.22-7.42(m, 6H), 7.67(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 0.35H), 7.77(d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 0.65H), 7.98-8.06(m, 2H), 8.31(dd,  $J=2.0, 0.8\text{Hz}$ , 0.35H), 8.54(dd,  $J=2.0, 0.8\text{Hz}$ , 0.65H), 9.30(s, 0.35H), 9.32(s, 0.65H)

### 製造例 379



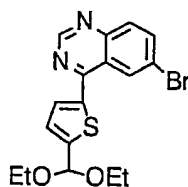
### 5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホン酸 メチルアミド

5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホン酸クロライド (製造例 377 化合物) 800 mg をテトラヒドロフラン 15 mL に溶解させ、メチルアミン 1.78 mL を加えて室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 752 mg (淡肌色結晶) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.61(s, 3H), 7.74(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.98(brs, 1H), 8.06(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.16(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.24(dd,  $J=2.1, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.66(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 9.35(s, 1H)

### 製造例 380



### 6-ブロモ-4-(5-ジエトキシメチルチオフェン-2-イル)キナゾリン

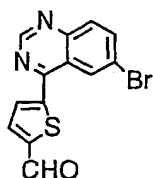
6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 3.5 g とトリブチル [5-(ジエトキシメチル)-2-チエニル] スタナン (製造例 47 化合物) 6.5 g から製造例 96 と同様の反応により、標題化合物 2.73 g を黄色オイルとして得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.29(t, J=6.8Hz, 6H), 3.60-3.80(m, 4H), 5.83(s, 1H), 7.25(d, J=4.0Hz, 1H), 7.40(d, J=4.0Hz, 1H), 7.95(dd, J=8.8, 0.7Hz, 1H), 7.98(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.64(dd, J=2.0, 0.7Hz, 1H), 9.26(s, 1H)

### 製造例 381



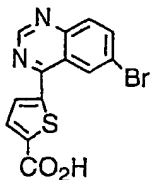
#### 5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボアルデヒド

6-ブロモ-4-(5-ジエトキシメチルチオフエン-2-イル)キナゾリン(製造例380化合物) 2.6 gをジクロロメタン10 mLに溶解させて、トリフルオロ酢酸5 mLを加えて室温で3時間間攪拌し、水、炭酸水素ナトリウム溶液を加えて中和し、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥して溶媒を減圧留去して、標題化合物2.07 gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.89(d, J=4.0Hz, 1H), 7.92(d, J=4.0Hz, 1H), 8.00-8.11(m, 2H), 8.58(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 10.05(s, 1H)

### 製造例 382



#### 5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸

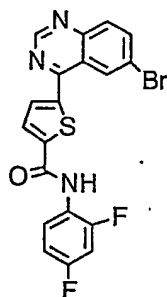
水酸化ナトリウム1.0 gを水40 mLに溶解させた溶液に、硝酸銀2.19 gを水40 mLに溶解させた溶液と5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエ

ン-2-カルボアルデヒド（製造例381化合物）1.96gをジメチルスルホキシド20mLに溶解させた溶液を、順次氷冷攪拌下加えて室温にて24時間攪拌した。セライトで濾過後、塩酸酸性として析出する結晶を濾過した。ジクロロメタン-メタノール-エーテルから再結晶を行い、標題化合物1.7gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.87(d, J=4.0Hz, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 8.10(d, J=4.0Hz, 1H), 8.23(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.64(d, J=2.0Hz, 1H), 9.35(s, 1H)

### 製造例383



### 5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸(2,4-ジフルオロフェニル)アミド

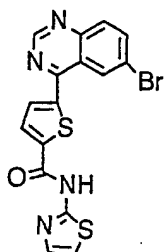
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸（製造例382化合物）300mgをテトラヒドロフラン4mLに溶解し、トリエチルアミン0.37mL、クロロ炭酸イソブチル0.14mLを氷冷攪拌下加えて窒素雰囲気下1時間攪拌した。これを2,4-ジフルオロフェニルアミン1.15gをテトラヒドロフラン10mLに溶解した溶液に加えて室温で1時間攪拌した。さらに、70℃で3時間攪拌し、水を加えて酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧留去した。残渣をエーテルで洗浄し、標題化合物171mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.13-7.20(m, 1H), 7.38-7.46(m, 1H), 7.59-7.67(m, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.18(d, J=4.2Hz, 1H), 8.19(d, J=4.2Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.64(d, J=1.8Hz, 1H),

9.35(s, 1H), 10.45(s, 1H)

製造例 384



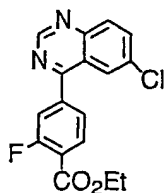
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド

5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸(製造例 382化合物) 300mgと2-アミノチアゾール0.9gから製造例383と同様の反応により、標題化合物40mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.27-7.33(m, 1H), 7.59(d, J=3.8Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.19(d, J=3.8Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 8.30-8.38(m, 1H), 8.68(d, J=2.2Hz, 1H), 9.36(s, 1H)

製造例 385



4-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル

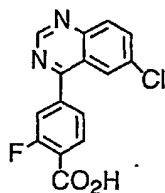
4, 6-ジクロロキナゾリン 0.74gと T. Ishiya et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) に従って調製した、2-クロロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸 エチルエステル 4.3gとリン酸カリウム 1.2g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 210mg

g、*N,N*-ジメチルホルムアミド 30 mL を窒素雰囲気下 90 °C で加熱した。水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物 0.81 g（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.45 (t, J=7.0Hz, 3H), 4.47 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.89 (dd, J=8.9, 2.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H), 9.40 (s, 1H)

#### 製造例 386



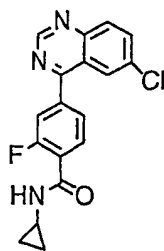
#### 4-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸

4-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル（製造例 385 化合物）0.7 g から製造例 310 と同様の反応により、標題化合物 465 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.72 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.77 (dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 8.05-8.20 (m, 4H), 9.44 (s, 1H)

#### 製造例 387



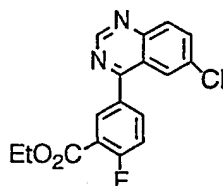
4-(6-クロロキナゾリン-4-イル) N-シクロプロピル-2-フルオロベン  
ズアミド

4-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸(製造例386化合物) 0.2 gとシクロプロピルアミン41 mg、トリエチルアミン0.12 mLをジクロロメタン6 mLに溶解した溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート320 mgを加えて室温にて3時間攪拌した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、メタノール-酢酸エチル-エーテルで再結晶して、標題化合物162 mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.66-0.72(m, 2H), 0.91-0.97(m, 2H), 2.96-3.04(m, 1H), 6.87-6.93(m, 1H), 7.56(dd, J=12.0, 1.6Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.88(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.01(d, J=1.8Hz, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.34(t, J=8.0Hz, 1H), 9.40(s, 1H)

製造例388



5-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル

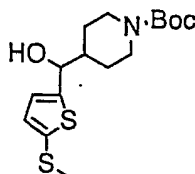
4, 6-ジクロロキナゾリン0.9 gとT. Ishiya et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995)に従って調製した、2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸 エチルエステル5.9 gから 製造例385と同様の反応により、標題化合物1.84 gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.42(t, J=7.0Hz, 3H), 4.45(q, J=7.0Hz, 2H), 7.39(dd, J=10.0, 8.4Hz, 1H), 7.89(dd,

$J=9.1, 1.9\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.92\text{--}7.97(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.02(\text{d}, J=1.9\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.10(\text{d}, J=9.1\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.37$   
 $(\text{dd}, J=6.8, 2.4\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $9.40(\text{s}, 1\text{H})$

## 製造例 389



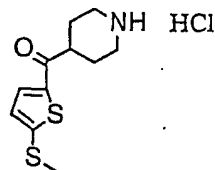
4-〔ヒドロキシー（5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル）-メチル〕  
-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2-ブロモ-5-(メチルスルファニル)チオフェン(製造例45化合物) 1.2 gを無水テトラヒドロフラン20 mLに溶かし、 $-70^{\circ}\text{C}$ で1.59 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液3.72 mLを滴下した。1時間攪拌後、4-ホルミル-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1.2 gの無水テトラヒドロフラン溶液6 mLを滴下し $-70^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。徐々に $0^{\circ}\text{C}$ まで昇温させて、水、塩化アンモニウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物1.41 gを淡桃色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ :  $1.10\text{--}1.30(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $1.35\text{--}1.42(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $1.43(\text{s}, 9\text{H})$ ,  $1.69\text{--}1.80(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $1.94\text{--}2.03(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.47(\text{s}, 3\text{H})$ ,  $2.55\text{--}2.73(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $4.00\text{--}4.23(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $4.54(\text{dd}, J=7.6, 3.2\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $6.77(\text{d}, J=3.4\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $6.92(\text{d}, J=3.4\text{Hz}, 1\text{H})$

## 製造例 390



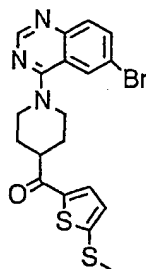
(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩

4-[ヒドロキシ-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル(製造例389化合物) 1.41 gをアセトン40 mLに溶解し、二酸化マンガン1.4 gを加えて室温で24時間攪拌した。セライトで濾過し、溶媒を留去して得られる4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル1.14 gに4N塩化水素酢酸エチル溶液5 mLを加えて1時間放置した。溶媒を留去して析出した結晶を酢酸エチル-エーテルで洗浄して、標題化合物0.75 gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.73-1.96(m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.94-3.04(m, 2H), 3.26-3.38(m, 2H), 3.54-3.64(m, 1H), 7.16(d, J=4.0Hz, 1H), 8.00(d, J=4.0Hz, 1H), 9.03(brs, 2H)

製造例391



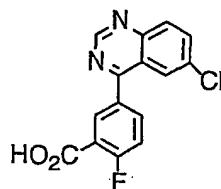
[1-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)メタノン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン220 mg、(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩(製造例390化合物)250 mg、トリエチルアミン0.31 mL、テトラヒドロフラン4 mLの混合物を室温で4時間攪拌した。不溶物を濾過した後に、溶媒を減圧留去後、SiO<sub>2</sub>シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物304 mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.02-2.18(m, 4H), 2.62(s, 3H), 3.25-3.34(m, 2H), 3.35-3.44(m, 1H), 4.32-4.40 (m, 2H), 6.96(d, J=3.8Hz, 1H), 7.64(d, J=3.8Hz, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.02(d, J=1.8Hz, 1H), 8.73(s, 1H)

## 製造例 3 9 2

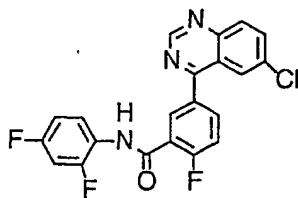
5-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸

5-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル (製造例 3 8 8 化合物) 9 4 0 m g から 製造例 3 1 0 と同様の反応により、標題化合物 6 9 4 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.60(dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08-8.13(m, 2H), 8.16(d, J=8.8Hz, 1H), 8.28(dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 9.41(s, 1H)

## 製造例 3 9 3

5-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フルオロベンズアミド

製造例 3 1 1 と同様の方法で、2-フルオロ-5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル]安息香酸 (製造例 3 9 2 化合物) 1 0 0 m g と 2, 4-ジフルオロフェニルアミン 4 3 m g から 標題化合物 7 2 m g

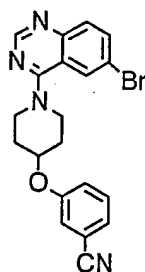


を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.84-6.92(m, 2H), 7.41(dd, J=11.6, 8.8Hz, 1H), 7.83(dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.90-7.96(m, 1H), 7.97(d, J=1.8Hz, 1H), 8.05(d, J=9.0Hz, 1H), 8.34-8.42(m, 1H), 8.53(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 8.62-8.70 (m, 1H), 9.33(s, 1H)

製造例 394



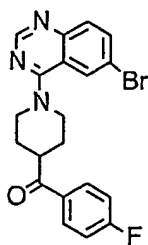
3-[1-(6-ブロモキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] -  
ベンゾニトリル

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 100 mg、3-(ピペリジン-4-イルオキシ) ベンゾニトリル 88 mg、から 製造例 391 と同様の反応により、標題化合物 81 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.00-2.09(m, 2H), 2.15-2.24(m, 2H), 3.72-3.78(m, 2H), 3.97-4.05(m, 2H), 4.65-4.71(m, 1H), 7.17-7.22(m, 2H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.78(dd, J=8.6, 0.6Hz, 1H), 7.82(dd, J=8.6, 1.9Hz, 1H), 8.02(dd, J=1.9, 0.6Hz, 1H), 8.75(s, 1H)

製造例 395



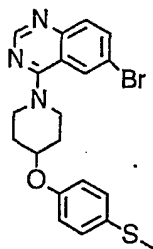
[1-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-(4-フルオロフェニル)メタノン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン100mg、(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩100mg、から 製造例391と同様の反応により、標題化合物53mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.04-2.12(m, 4H), 3.30-3.38(m, 2H), 3.55-3.64(m, 1H), 4.33-4.40(m, 2H), 7.17-7.22(m, 2H), 7.78(d, J=8.6Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 8.01-8.06(m, 3H), 8.75(s, 1H)

製造例396



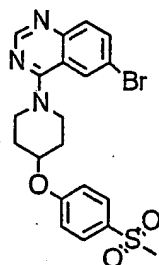
6-ブロモ-4-[4-(4-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン600mg、4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ピペリジン塩酸塩640mg、から 製造例391と同様の反応により、標題化合物863mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.99-2.07(m, 2H), 2.12-2.20(m, 2H), 2.46(s, 3H), 3.70-3.77(m, 2H), 3.96-4.03(m, 2H), 4.59-4.65(m, 1H), 6.89-6.93(m, 2H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.77(d, J=9.0Hz, 1H), 7.80(dd, J=9.0, 1.9Hz, 1H), 8.02(dd, J=1.9, 0.8Hz, 1H), 8.73(s, 1H).

製造例397



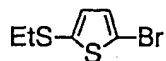
6-ブロモ-4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-[4-(4-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キナゾリン(製造例396化合物) 863mg、オキソン2.47gから製造例43と同様の反応により、標題化合物670mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.01-2.11(m, 2H), 2.16-2.26(m, 2H), 3.05(s, 3H), 3.73-3.82(m, 2H), 3.96-4.03(m, 2H), 4.75-4.82(m, 1H), 7.05-7.10(m, 2H), 7.79(d, J=8.8Hz, 1H), 7.82(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.88-7.92(m, 2H), 8.02(d, J=1.8Hz, 1H), 8.75(s, 1H)

製造例398



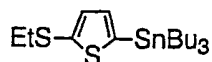
2-ブロモ-5-(エチルスルファニル)チオフェン

製造例45と同様の方法で、2-(エチルスルファニル)チオフェン2.8gから標題化合物4.05gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 2.76(q, J=7.2Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 6.88(d, J=4.0Hz, 1H), 6.92(d, J=4.0Hz, 1H)

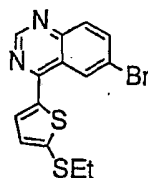
製造例399



トリブチル [5-(エチルスルファニル) - 2-チエニル] スタナン

製造例 4 6 と同様の方法で、2-ブromo-5-(エチルスルファニル) チオフェン (製造例 3 9 8 化合物) 4. 0 4 g から標題化合物の粗生成物 8. 4 5 g を淡黄色油状物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

製造例 4 0 0



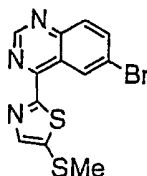
6-ブromo-4-(5-エチルスルファニルチオフェン-2-イル) キナゾリン

製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブromo-4-クロロキナゾリン 7 3 0 mg とトリブチル [5-(エチルスルファニル) - 2-チエニル] スタナン (製造例 3 9 9 化合物) 1. 3 g から標題化合物 5 3 8 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.40(t, J=7.2Hz, 3H), 3.03(q, J=7.2Hz, 2H), 7.20(t, J=4.0Hz, 1H), 7.71(d, J=4.0Hz, 1H), 7.94(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.98(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.61(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

製造例 4 0 1



6-ブromo-4-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル) キナゾリン

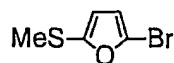
製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブromo-4-クロロキナゾリン 7 7 mg と5-メ

チルスルファニル-2-トリブチルスタニルチアゾール（製造例 217 化合物） 178 mg から標題化合物 64 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.65(s, 3H), 7.92(s, 1H), 7.93(d, J=9.2Hz, 1H), 8.01(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 9.28(s, 1H), 9.92(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 402



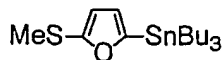
2-ブロモ-5-(メチルスルファニル)フラン

製造例 45 と同様の方法で、2-(メチルスルファニル)フラン 2.69 g から標題化合物の粗生成物 831 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 6.28(d, J=3.2Hz, 1H), 6.43(d, J=3.2Hz, 1H)

製造例 403



トリブチル[5-(メチルスルファニル)-2-フリル]スタナン

製造例 46 と同様の方法で、2-ブロモ-5-(メチルスルファニル)フラン（製造例 402 化合物） 830 mg から標題化合物の粗生成物 1.42 g を淡黄色油状物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

製造例 404



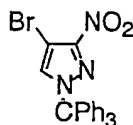
6-ブロモ-4-(5-メチルスルファニルフラン-2-イル)キナゾリン

製造例 96 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 365 mg とトリブチル [5-(メチルスルファニル)-2-フリル] スタナン (製造例 403 化合物) 665 mg から標題化合物 92 mg を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.65(s, 3H), 6.59(d, J=3.2Hz, 1H), 7.59(d, J=3.2Hz, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 7.96(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 9.06(d, J=2.0Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

## 製造例 405

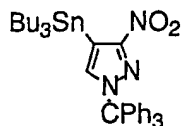
4-ブロモ-3-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール

3-ニトロ-1H-ピラゾール (Janssen et. al., J. Org. Chem., 36, 3081 (1971) 記載化合物) 3.13 g、酢酸 60 mL の混合物に、室温で臭素 1.42 mL を加え 6 時間攪拌した。反応液を氷水に加えて、5 N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和塩化アンモニウム水溶液で中和した。酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。4-ブロモ-3-ニトロ-1H-ピラゾールの粗生成物 5.41 g を淡褐色結晶として得た。この化合物から製造例 15 と同様の方法で、標題化合物 11.05 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.10(m, 6H), 7.27-7.40(m, 9H), 7.46(s, 1H)

## 製造例 406



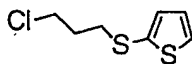
### 3-ニトロ-4-トリブチルスタニル-1-トリチル-1H-ピラゾール

4-ブロモ-3-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例405化合物）434mg、1, 1, 1, 2, 2, 2, -ヘキサブチルジスタナン1.26mL、トルエン10mLの混合物に窒素気流中、室温でテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム12mgを加え4時間加熱還流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物130mgを白色として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.84(t, J=7.2Hz, 9H), 1.03(m, 6H), 1.24(sext, J=7.2Hz, 6H), 1.43(m, 6H), 7.14(m, 7H), 7.33(m, 9H)

### 製造例407



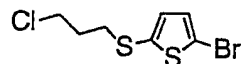
### 2-(3-クロロプロピルスルファニル)チオフェン

チオフェン-2-チオール2mL、炭酸カリウム5.86g、N, N-ジメチルホルムアミド40mLの混合物を氷水冷却下、1-ブロモ-3-クロロプロパン2.7mLを加え、次いで室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水+飽和食塩水(x2)、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）で精製して標題化合物4.19gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.04(m, 2H), 2.93(t, J=6.8Hz, 2H), 3.67(t, J=6.4Hz, 2H), 6.98(dd, J=5.6, 3.6Hz, 1H), 7.13(dd, J=3.6, 1.2Hz, 1H), 7.36(dd, J=5.6, 1.2Hz, 1H)

## 製造例 408

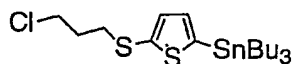
2-ブロモ-5-(3-クロロプロピルスルファニル) チオフェン

製造例 45 と同様の方法で、2-(3-クロロプロピルスルファニル) チオフェン (製造例 407 化合物) 1.54 g から標題化合物 1.91 g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

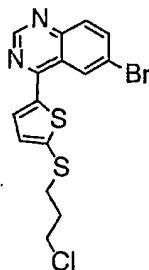
δ: 2.04(m, 2H), 2.90(t, J=6.8Hz, 2H), 3.68(t, J=6.4Hz, 2H), 6.93(m, 2H)

## 製造例 409

トリブチル[5-(3-クロロプロピルスルファニル)-2-チエニル]スタナン

製造例 46 と同様の方法で、2-ブロモ-5-(3-クロロプロピルスルファニル) チオフェン (製造例 408 化合物) 815 mg から標題化合物の粗生成物 1.37 g を淡黄色油状物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

## 製造例 410

6-ブロモ-4-[5-(3-クロロプロピルスルファニル) チオフェン-2-イル] キナゾリン

製造例 96 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 487 mg とトリ

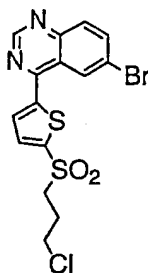


ブチル [5 - (3 - クロロプロピルスルファニル) - 2 - チエニル] スタナン  
(製造例 409 化合物) 964 mg から標題化合物 217 mg を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.18(m, 2H), 3.15(t, J=6.8Hz, 2H), 3.71(t, J=6.4Hz, 2H), 7.24(d, J=4.0Hz, 1H), 7.72(d, J=4.0Hz, 1H), 7.97(dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.61(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H), 9.25(s, 1H)

製造例 411



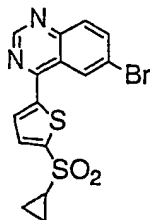
6 - プロモ - 4 - [5 - (3 - クロロプロパン - 1 - スルホニル) チオフェン - 2 - イル] キナゾリン

6 - プロモ - 4 - [5 - (3 - クロロプロピルスルファニル) チオフェン - 2 - イル] キナゾリン (実施例 410 化合物) 215 mg から製造例 59 と同様の方法で、標題化合物 200 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.36(m, 2H), 3.48(t, J=6.8Hz, 2H), 3.70(t, J=6.4Hz, 2H), 7.84(d, J=4.0Hz, 1H), 7.85(d, J=4.0Hz, 1H), 8.05(m, 2H), 8.55(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.35(s, 1H)

製造例 412



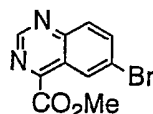
6-ブロモ-4-(5-シクロプロパンスルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-[5-(3-クロロプロパン-1-スルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン(製造例411化合物) 198mg、よう化テトラブチルアンモニウム 93mg、水酸化ナトリウム 925mg、ベンゼン 5mL、アセトン 5mL、水 10mL の混合物を一夜加熱還流した。反応液を氷水及び酢酸エチルの混合物に注ぎ有機層を分取し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 148mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.18(m, 2H), 1.48(m, 2H), 2.70(m, 1H), 7.82(d, J=4.0Hz, 1H), 7.83(d, J=4.0Hz, 1H), 8.04(m, 2H), 8.57(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.34(s, 1H)

製造例 413



6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸メチルエステル

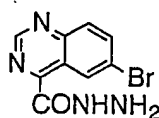
5-ブロモイサチン 36.83g、20%水酸化カリウム 55mL の混合物を 40℃ で 10分攪拌した。反応液を 40℃以下で減圧下濃縮し、残渣にエタノールを加えてさらに濃縮した。残渣にエタノールを加えて結晶を濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。5-ブロモイサチン酸カリウム塩の粗生成物 39.25g を黄褐色結晶として得た。このカリウム塩 27.97g、ギ酸ナトリウム 18.2g の混合物に窒素気流中氷水冷却下で、酢酸ギ酸無水物(無水酢酸およびギ酸から調製) 150mL を加えた。この反応液を徐々に室温に戻しながら、2日間攪拌した。結晶を濾取し、水洗して真空ポンプで減圧乾燥した。5-ブロモ-N-ホルミルイサチンの粗生成物 22.01g を黄色結晶として得た。この化合物 3.05g、1N水酸化ナ

トリウム 13 mL の混合物を 30℃ で 10 分攪拌した。水 26 mL を加え、氷水冷却下攪拌しながら 2 N 塩酸 8 mL を加えて析出した結晶を濾取した。この結晶とアンモニア (2 M エタノール溶液) 20 mL の混合物を封管中 100℃ で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸アンモニウム塩の粗生成物 2.18 g を褐色結晶として得た。この塩と濃硫酸 0.67 mL、メタノール 50 mL の混合物を 4 時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウムでアルカリ性にし、酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 983 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.15(s, 3H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 8.07(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.97(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.47(s, 1H)

#### 製造例 414



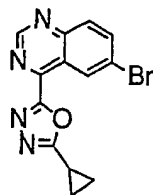
#### 6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸 ヒドラジド

6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸メチルエステル (製造例 413 化合物) 961 mg、ヒドラジン-水和物 0.9 mL、メタノール 70 mL の混合物を室温で 30 分攪拌し、析出した結晶を濾取した。濾液を減圧下濃縮し、さらに結晶を得た。トータル 838 mg の標題化合物を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.20(brs, 2H), 7.97(d, J=9.2Hz, 1H), 8.04(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 9.19(brs, 1H), 9.32(s, 1H), 9.65(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 415



6-ブロモ-4-(5-シクロプロピル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン

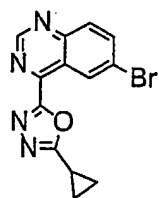
6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸ヒドラジド（製造例 414 化合物）796 mg、炭酸水素ナトリウム 380 mg、テトラヒドロフラン 15 mL、水 15 mL の混合物に、室温でシクロプロパンカルボニルクロリド 0.4 mL を加え 1 時間撹拌した。炭酸水素ナトリウム 130 mg、シクロプロパンカルボニルクロリド 0.13 mL をさらに加え一夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩、テトラヒドロフランを加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて結晶を濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。シクロプロパンカルボン酸 N'-(6-ブロモキナゾリン-4-カルボニル)ヒドラジドの粗生成物 996 mg を淡褐色結晶として得た。このカルボン酸ヒドラジド体 450 mg、ピリジン 0.24 mL、無水ジクロロメタン 20 mL の混合物を窒素気流中氷-エタノールドライアイスで -10℃ 以下に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.48 mL を少しずつ加えた。同温度で 30 分撹拌後、反応液を氷水冷却下 0℃ 付近で 40 分、次いで室温で 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 282 mg を黄褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.28-1.42(m, 4H), 2.37(m, 1H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 8.08(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H),

9.49(s, 1H), 9.68(dd, J=2.4, 0.4Hz, 1H)

#### 製造例 4 1 6



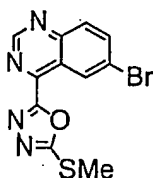
#### 6-ブロモ-4-(5-シクロプロピル[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)キナゾリン

製造例 4 1 5 の合成過程で得られたシクロプロパンカルボン酸 *N'*-(6-ブロモキナゾリン-4-カルボニル)ヒドラジド 182 mg から製造例 2 7 7 と同様の方法で、標題化合物 108 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.33(m, 4H), 2.53(m, 1H), 7.98(d, J=9.2Hz, 1H), 8.05(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 9.34(s, 1H), 9.90(dd, J=2.4, 0.4Hz, 1H)

#### 製造例 4 1 7



#### 6-ブロモ-4-(5-メチルスルファニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン

6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸ヒドラジド (製造例 4 1 4 化合物) 1.34 g から製造例 2 7 9 と同様の方法で、標題化合物 1.32 g を淡赤褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.88(s, 3H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.09(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 9.49(s, 1H), 9.66(dd,

J=2.0, 0.4Hz, 1H)

#### 製造例 4 1 8



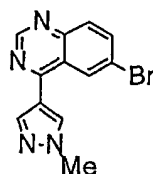
#### 6-ブロモ-4-(5-メトキシ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-(5-メチルスルファニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン(製造例417化合物)から製造例280と同様の方法で、標題化合物71mgを淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.37(s, 3H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 9.46(s, 1H), 9.61(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H)

#### 製造例 4 1 9



#### 6-ブロモ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

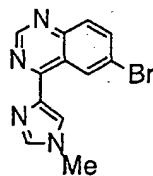
製造例96と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン365mgと4-トリブチルスタニル-1-トリチル-1H-ピラゾール1.14gから6-ブロモ-4-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリンの粗生成物393mgを淡黄色アモルファスとして得た。この化合物391mg、5N塩酸7.2mL、テトラヒドロフラン10mL、メタノール10mLの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢

酸エチル及び水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後得られた残渣に酢酸エチル及びジイソプロピルエーテルを加えてトリチュレーションし、結晶を濾取した。これを真空乾燥することにより6-ブロモ-4-(1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリンの粗生成物135mgを淡黄色結晶として得た。水素化ナトリウム30mgを*N,N*-ジメチルホルムアミド5mLに懸濁させ、窒素気流中氷水冷却下に攪拌しながら、この化合物130mgの*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液5mLを加え15分攪拌した後、よう化メチル44 $\mu$ lを加え一夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水(x2)、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物98mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 4.07(s, 3H), 7.94(dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H), 7.98(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.49(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.25(s, 1H)

#### 製造例420



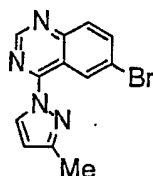
#### 6-ブロモ-4-(1-メチル-1*H*-イミダゾール-4-イル)キナゾリン

製造例96と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン584mgと4-トリブチルスタニル-1-メチル-1*H*-イミダゾール1.13gから、標題化合物143mgを黄褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.84(s, 3H), 7.64(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.86(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.93(dd,  $J=9.2$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.98(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 9.19(s, 1H), 9.94(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 4 2 1



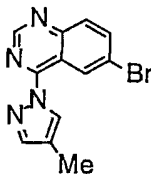
#### 6-ブロモ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)キナゾリン

製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 73 mg と 3-メチル-1H-ピラゾール 30 mg から、標題化合物 60 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.48(s, 3H), 6.38(dd,  $J=2.8$ ,  $0.4\text{Hz}$ , 1H), 7.90(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.97(dd,  $J=8.8$ ,  $2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.71(dd,  $J=2.8$ ,  $0.4\text{Hz}$ , 1H), 9.05(s, 1H), 9.86(dd,  $J=2.4$ ,  $0.8\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 4 2 2



#### 6-ブロモ-4-(4-メチルピラゾール-1-イル)キナゾリン

製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 100 mg と 4-メチル-1H-ピラゾール 41 mg から、標題化合物 63 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.21(s, 3H), 7.77(s, 1H), 7.90(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.97(dd,  $J=8.8$ ,  $2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.55(s, 1H), 9.05(s, 1H), 9.81(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)



## 製造例 4 2 3

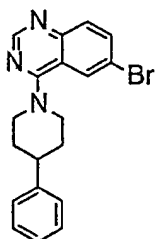
6-ブロモ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル) キナゾリン

製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 2 4 3 m g と 4-メチル-1 H-イミダゾール 1 4 8 m g から、標題化合物 7 5 m g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.38(s, 3H), 7.39(t, J=1.2Hz, 1H), 8.03(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.07(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.19(d, J=1.2Hz, 1H), 8.38(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.10(s, 1H)

## 製造例 4 2 4

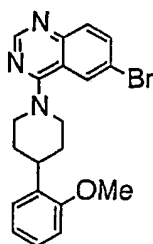
6-ブロモ-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル) キナゾリン

製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 9 8 m g と 4-フェニルピペリジン 7 8 m g から、標題化合物 1 1 4 m g を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.92-2.08(m, 4H), 2.88(m, 1H), 3.26(m, 2H), 4.48(m, 2H), 7.26(m, 3H), 7.35(m, 2H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=2.0Hz, 1H), 8.74(s, 1H)

## 製造例 4 2 5



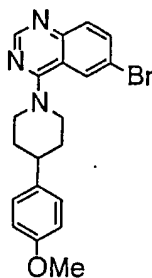
6-ブロモ-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]キナゾリン

製造例 96 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 50 mg と 4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン 47 mg から、標題化合物の粗生成物 90 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.88-1.98(m, 2H), 2.85(m, 2H), 3.85(s, 3H), 4.02(m, 2H), 4.46(m, 2H), 5.89(m, 1H), 6.91(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 6.95(ddd, J=7.6, 7.2, 1.2Hz, 1H), 7.19(dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 7.76(d, J=8.8Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.08(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H), 8.70(s, 1H)

製造例 426



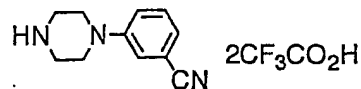
6-ブロモ-4-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]キナゾリン

製造例 96 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 100 mg と 4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン 94 mg から、標題化合物の粗生成物 182 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.88-2.08(m, 4H), 2.84(m, 1H), 3.26(m, 2H), 3.80(s, 3H), 4.46(m, 2H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20(d, J=8.8Hz, 2H), 7.76(d, J=8.8Hz, 1H), 7.80(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.04(d, J=2.0Hz, 1H), 8.74(s, 1H)

#### 製造例 4 2 7



#### 3-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリル・2トリフルオロ酢酸塩

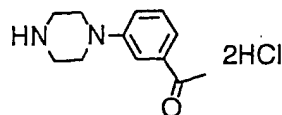
3-ブロモ-ベンゾニトリル 2.0 g、1-Boc-ピペラジン 2.5 g、ナトリウム *t*-ブトキシド 1.5 g、(+)-BINAP 50 mg、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム 30 mg 及びトルエン 50 mL の混合物を 80℃で3時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え有機層を飽和食塩水により洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、溶媒を減圧留去後残渣をトリフルオロ酢酸 20 mL と室温で20分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し標題化合物 110 mg を茶褐色の固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.38(m, 4H), 3.48(m, 4H), 7.12-7.16(m, 2H), 7.25(d, J=8.0, 1H), 7.41(t, J=8.0, 1H)

製造例 4 2 7 と類似の操作によりプロモベンゼン誘導体と 1-Boc-ピペラジンから製造例 4 2 8 から製造例 4 3 3 の化合物を合成した

#### 製造例 4 2 8

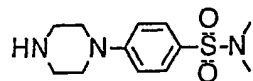


#### 1-(3-ピペラジン-1-イル-フェニル) エタノン・2塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 2.56(s, 3H), 3.19 (m, 4H), 3.43(m, 4H), 7.22-7.48 (m, 4H)

製造例 4 2 9

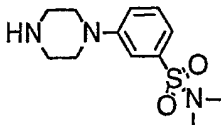


N, N-ジメチル-4-ピペラジン-1-イル-ベンゼンスルホンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 2.51(s, 6H), 2.81 (m, 4H), 3.22(m, 4H), 7.04(d, J=8.4, 2H), 7.49(d, J=8.4, 2H)

製造例 4 3 0

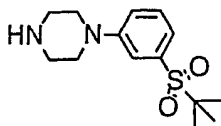


N, N-ジメチル-3-ピペラジン-1-イル-ベンゼンスルホンアミド <sup>1</sup>H-NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 2.58(s, 6H), 3.04 (m, 4H), 3.26(m, 4H), 7.10-7.16(m, 2H), 7.27(d, J=8.4, 1H), 7.47(t, J=8.4, 1H)

製造例 4 3 1

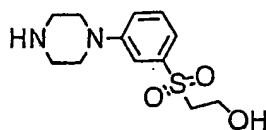


1- [3- (2-メチルプロパン-2-ースルホニル) フェニル] ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 1.38(s, 9H), 3.01 (m, 4H), 3.20(m, 4H), 7.12-7.42(m, 4H)

製造例 4 3 2

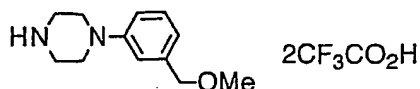


2 - (3 - ピペラジン - 1 - イルーベンゼンスルホニル) エタノール

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.02(m, 4H), 3.22(m, 4H), 3.63(m, 2H), 4.00(m, 2H), 7.15(d, J=8.0Hz, 1H), 7.33(d, J=8.0Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.44(t, J=8.0Hz, 1H)

製造例 4 3 3



1 - (3 - メトキシメチルフェニル) ピペラジン · 2 トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.20(m, 4H), 3.25(s, 3H), 3.32(m, 4H), 4.34(s, 2H), 6.80(d, J=8.0Hz, 1H), 6.86-6.92(m, 2H), 7.22(t, J=8.0Hz, 1H)

製造例 4 3 4



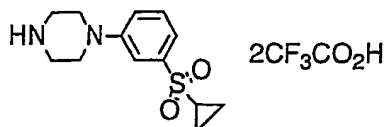
1 - (3 - シクロプロピルフェニル) ピペラジン · 2 トリフルオロ酢酸塩

3-ブロモアセトフェノン 50 g から J. Org. Chem., 1976, 41, 263 に記載の方法により 3-シクロプロピルブロモベンゼン 34 g を合成し、このうち 2 g を用い製造例 4 2 7 に記載の方法により 標題化合物 520 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 0.63(m, 2H), 0.90(m, 2H), 1.83(m, 1H), 3.20(m, 4H), 3.30(m, 4H), 6.54(d, J=8.0Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.72(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10(t, J=8.0Hz, 1H)

## 製造例 4 3 5



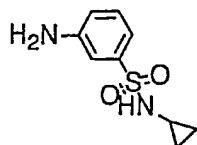
1 - (3 - シクロプロピルスルホニルフェニル) ピペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩

3 - ブロモベンゼンチオール 10 g から J. Org. Chem., 1985, 50, 1327 に記載の方法により 3 - (シクロプロピルスルホニル) ブロモベンゼン 2.1 g を合成し、この原料を用い製造例 4 2 7 に記載の方法により 標題化合物 480 mg を茶褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.55-0.65(m, 4H), 2.24(m, 1H), 3.01(m, 4H), 3.20(m, 4H), 7.08 (m, 1H), 7.30-7.40(m, 3H)

## 製造例 4 3 6



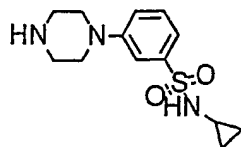
3 - アミノ - N - シクロプロピル - ベンゼンスルホンアミド

3 - ニトロベンゼンスルホニルクロライド 2.0 g、シクロプロピルアミン 1.8 g 及びテトラヒドロフラン 50 mL の混合物を氷冷下で 30 分間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をテトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒 100 mL に溶解し 10% パラジウム炭素を 50 mg 加え常圧下 12 時間水素添加を行った。反応混合物をセライトによりろ過し、溶媒を減圧留去後 標題化合物 1.5 g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 0.55-0.68(m, 4H), 2.22(m, 1H), 3.93(s, 2H), 4.93(s, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.18(t, J=1.6Hz, 1H), 7.22-7.30(m, 2H)

#### 製造例 4 3 7



#### 1-3-(シクロプロピルアミノ)スルホニルフェニルピペラジン

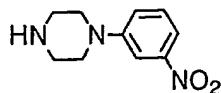
3-(シクロプロピルアミノ)スルホニルアニリン 2. 1 g、ビス(2-クロロエチル)アミン・塩酸塩 2. 0 g 及び 1, 2-ジクロロベンゼン 100 mL の混合物を 190℃ から 200℃ で 3 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製しし標題化合物 60 mg を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.00(m, 2H), 1.34(m, 2H), 2.46(m, 1H), 3.02(m, 4H), 3.22(m, 4H), 7.12(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.36-7.42(m, 2H)

製造例 4 3 7 と同様にしてアニリン誘導体より製造例 4 3 8 の化合物を合成した。

#### 製造例 4 3 8

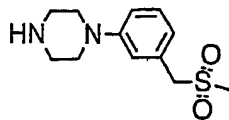


#### 1-(3-ニトロ)フェニルピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.03(m, 4H), 3.23(m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.36(t, J=8.0Hz, 1H), 7.62-7.72(m, 2H)

#### 製造例 4 3 9



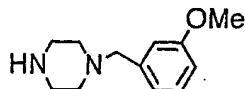
### 1-(3-メチルスルホニルメチルフェニル) ピペラジン

3-ブロモメチルニトロベンゼン 5.0 g、ナトリウムチオメトキシドから文献既知の方法により、1-メチルスルファニルメチル-3-ニトロベンゼン 4.8 g を合成し、この化合物を製造例 367 に記載の方法により酸化し 1-メチルスルホニルメチル-3-ニトロベンゼン 4.2 g を得た。この化合物を製造例 436 に記載の方法により接触還元し、さらに製造例 437 と同様の操作を行い標題化合物 2.8 g を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.74(s, 3H), 3.0 (m, 4H), 3.18(m, 4H), 4.20(s, 2H), 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92-6.96(mt, 2H), 7.8(t, J=8.0Hz, 1H)

### 製造例 440



### 1-(3-メトキシベンジル) ピペラジン

3-メトキシベンジルクロライド 2.0 g、1-Boc ピペラジン 2.9 g、トリエチルアミン 5 mL、テトラヒドロフラン 20 mL の混合物を室温で 20 分間攪拌した。混合を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸 20 mL に加え室温で 20 分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後残渣をメタノールに懸濁し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により中和した。溶媒を減圧留去し残渣をジクロロメタンに懸濁し NH シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し標題化合物 2.4 g を白色固体として得た。

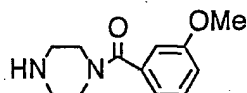
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.68 (m, 4H), 3.15(m, 4H), 3.81(s, 3H), 4.20(s, 2H), 6.80-6.90 (m, 3H), 7.24(t, J=8.0Hz, 1H)



製造例 4 4 0 と同様な操作によりハロゲン誘導体と 1-*t*-ブトキシカルボニル  
ピペラジンから製造例 4 4 1 から 4 4 3 の化合物を合成した。

製造例 4 4 1

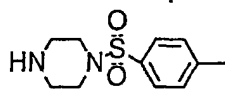


(3-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル-メタノン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.52-2.71 (m, 4H), 3.15-3.52 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.83-6.90 (m, 2H),  
6.97 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.0Hz, 1H)

製造例 4 4 2

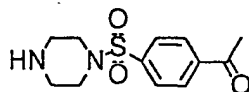


1-(トルエン-4-スルホニル) ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.42 (s, 3H), 2.88-2.98 (m, 8H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H)

製造例 4 4 3

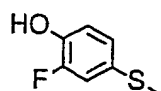


1-[4-(ピペラジン-1-スルホニル) フェニル] エタノン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.66 (s, 3H), 2.90-3.04 (m, 8H), 7.84 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.0Hz, 1H)

製造例 4 4 4



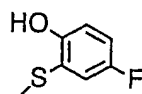
#### 2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノール

4-ブロモ-2-フルオロ-1-メトキシメトキシベンゼン 5 g を無水テトラヒドロフラン 50 mL に溶かし、 $-70^{\circ}\text{C}$  で *n*-ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液) 13.4 mL を滴下した。1 時間攪拌後、ジメチルジスルフィド 2.1 mL を滴下し  $-70^{\circ}\text{C}$  で 1 時間、 $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温して 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え 30 分攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルクロマト (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、2-フルオロ-1-メトキシメトキシ-4-メチルスルファニルベンゼン 3.67 g を得た。これに 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 4 mL を加えて 1 時間放置した。水を加え酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマト (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 1.01 g を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.45(s, 3H), 5.14(brs, 1H), 6.98(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.99(ddd,  $J=8.4, 2.1, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.06(dd,  $J=11.2, 2.1\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 445



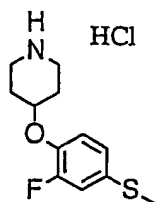
#### 4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノール

2-ブロモ-4-フルオロ-1-メトキシメトキシベンゼン 5.26 g から、製造例 444 と同様の方法で反応させ、標題化合物 1.10 g を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.36(s, 3H), 6.31(s, 1H), 6.89-6.97(m, 2H), 6.99(ddd,  $J=8.0, 2.8, 0.4\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 446



4-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノキシ) ピペリジン・塩酸塩

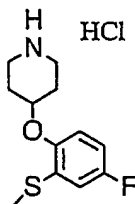
2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノール（製造例D 0 8 8化合物）1. 01 g、4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸 *t*-ブチルエステル1. 28 g、トリフェニルフォスフィン2. 5 g、ジエチルアゾジカルボキシレート（40%トルエン溶液）4. 2 gの無水テトラヒドロフラン（30 mL）溶液を、窒素気流下8時間加熱還流した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルクロマト（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して、4-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノキシ) ピペリジン-1-カルボン酸

*t*-ブチルエステル1. 41 gを得た。これに4N塩化水素酢酸エチル溶液5 mLを加えて1時間放置した。溶媒を留去して析出した結晶を酢酸エチル-エーテルで洗浄して、標題化合物780 mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.81-1.91(m, 2H), 2.05-2.13(m, 2H), 2.28(s, 3H), 3.01-3.08(m, 2H), 3.17-3.23(m, 2H), 4.56-4.62(m, 1H), 7.05(ddd, J=8.8, 2.4, 1.2Hz, 1H), 7.20-7.27(m, 2H), 9.02(brs, 2H)

製造例447



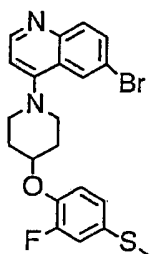
4-(4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノキシ) ピペリジン・塩酸塩

4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノール（製造例445化合物）1. 1 gから、製造例446と同様の方法により、標題化合物726 mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.85-1.91(m, 2H), 2.03-2.10(m, 2H), 2.41(s, 3H), 3.06-3.10(m, 2H), 3.12-3.23(m, 2H),  
4.66-4.72(m, 1H), 6.92(td, J=8.4, 2.8Hz, 1H), 7.01(dd, J=9.4, 2.8Hz, 1H), 7.08(dd, J=9.4,  
4.8Hz, 1H), 9.02(brs, 1H), 9.13(brs, 1H)

## 製造例 4 4 8



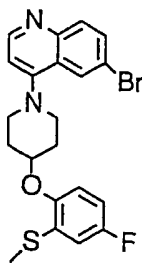
6-ブロモ-4-[4-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノキシ)ピ  
ペリジン-1-イル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 300mg と 4-(2-フルオロ-4-メチルス  
ルファニルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩 (製造例 4 4 6 化合物) 330mg か  
ら製造例 8 2 と同様の方法で反応させ、標題化合物 302mg を淡黄色アモルファ  
スとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.11-2.27(m, 4H), 2.47(s, 3H), 3.10-3.18(m, 2H), 3.43-3.52(m, 2H), 4.50-4.59(m, 1H),  
6.86-6.92(m, 2H), 6.97-7.02(m, 2H), 7.72(dt, J=6.8, 2.2Hz, 1H), 7.92(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H),  
8.13(d, J=2.2Hz, 1H), 8.71-8.73(m, 1H)

## 製造例 4 4 9



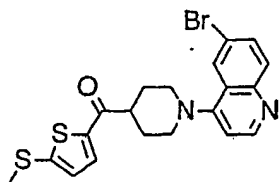
6-ブロモ-4-[4-(4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 300 mg と 4-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩 (製造例 447 化合物) 330 mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 318 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.11-2.27(m, 4H), 2.42(s, 3H), 3.14-3.21(m, 2H), 3.46-3.54(m, 2H), 4.59-4.63(m, 1H), 6.75-6.87(m, 3H), 6.91(d, J=5.2Hz, 1H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(d, J=5.2Hz, 1H)

製造例 450



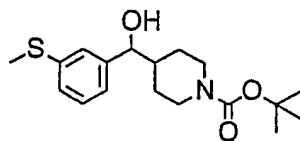
[1-(6-ブロモキノリン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)メタノン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 230 mg と (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)ピペリジン-4-イルメタノン・塩酸塩 (製造例 390 化合物) 250 mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 206 mg を淡橙色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.05-2.11(m, 2H), 2.18-2.28(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.97(td, J=12.2, 2.4Hz, 2H), 3.25-3.33(m, 1H), 3.62-3.68(m, 2H), 6.88(d, J=5.0Hz, 1H), 6.96(d, J=4.0Hz, 1H), 7.63(d, J=4.0Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(d, J=2.2Hz, 1H), 8.72(d, J=5.0Hz, 1H)

## 製造例 4 5 1



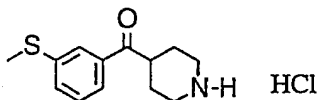
4-〔ヒドロキシ-（3-メチルスルファニルフェニル）-メチル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1-ブロモ-3-メチルスルファニルベンゼン 950 mg と 4-ホルミル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 1.0 g から、製造例 223 と同様の方法により、標題化合物 740 mg を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.21-1.30(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.55-1.77(m, 2H), 1.90-1.97(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.50-2.77(m, 2H), 3.99-4.22(m, 2H), 4.35(d, J=7.2Hz, 1H), 7.03-7.07(m, 1H), 7.15-7.22(m, 2H), 7.24-7.29(m, 1H)

## 製造例 4 5 2



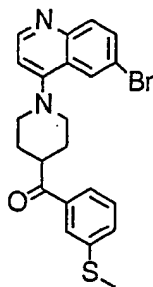
（3-メチルスルファニルフェニル）-ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩

4-〔ヒドロキシ-（3-メチルスルファニルフェニル）-メチル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（製造例 451 化合物） 689 mg から製造例 390 と同様の方法で反応させ、標題化合物 66 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.66-1.79(m, 2H), 1.88-1.97(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.99-3.07(m, 2H), 3.29-3.37(m, 2H), 3.72-3.81(m, 1H), 7.48-7.57(m, 2H), 7.75-7.80(m, 2H)

## 製造例 4 5 3



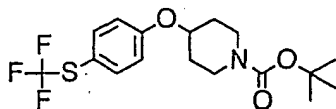
[1-(6-ブロモキノリン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-(3-メチルスルファニルフェニル)メタノン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 62 mg と (3-メチルスルファニルフェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩 (製造例 452 化合物) 66 mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 66 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.04-2.23(m, 4H), 2.55(s, 3H), 2.97-3.04(m, 2H), 3.46-3.54(m, 1H), 3.62-3.68(m, 2H), 6.89(d, J=5.0Hz, 1H), 7.42(t, J=7.6Hz, 1H), 7.45-7.49(m, 1H), 7.70-7.74(m, 2H), 7.86(t, J=1.8Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(d, J=2.4Hz, 1H), 8.73(d, J=5.0Hz, 1H)

製造例 454



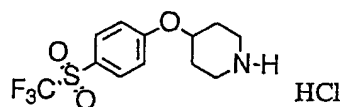
4-(4-トリフルオロメチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-トリフルオロメチルスルファニルフェノール 2 g、4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 2.07 g、トリフェニルフォスフィン 3.2 g、ジエチルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液) 5.4 g の無水テトラヒドロフラン (40 mL) 溶液を窒素気流下で 24 時間加熱還流した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、NH シリカゲルクロマト (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 3.07 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.46(s, 9H), 1.71-1.80(m, 2H), 1.87-1.96(m, 2H), 3.32-3.40(m, 2H), 3.54-3.73(m, 2H), 4.48-4.52(m, 1H), 6.89-6.94(m, 2H), 7.53-7.58(m, 2H)

## 製造例 4 5 5

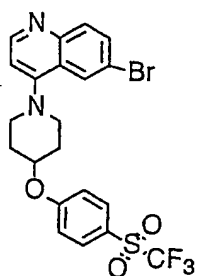
4-(4-(トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩

4-(4-(トリフルオロメチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1カルボン酸 *t*-ブチルエステル (製造例 4 5 4 化合物) 1.5 g の (四塩化炭素-アセトニトリル-水 = 1 : 1 : 2) 混合溶液 60 mL に、氷冷攪拌下、過ヨウ素酸ナトリウム 2.55 g、ルテニウム (III) クロリド水和物 0.4 mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。水、炭酸水素ナトリウム溶液を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルクロマト (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、4-(4-(トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1カルボン酸 *t*-ブチルエステル 1.3 g を得た。これに 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 2 mL を加えて 1 時間放置した。溶媒を留去して析出した結晶を酢酸エチル-エーテルで洗浄して、標題化合物 965 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.87-1.96(m, 2H), 2.14-2.20(m, 2H), 3.06-3.12(m, 2H), 3.21-3.27(m, 2H), 4.91-4.97(m, 1H), 7.40-7.43(m, 2H), 8.03-8.07(m, 2H), 9.11(brs, 2H)

## 製造例 4 5 6





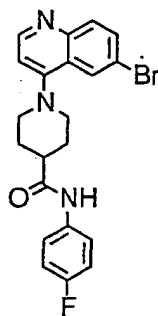
6-ブロモ-4-[4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン290mgと4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩(製造例455化合物)400mgから製造例82と同様の方法で反応させ、標題化合物297mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.14-2.23(m, 2H), 2.29-2.37(m, 2H), 3.17-3.24(m, 2H), 3.43-3.51(m, 2H), 4.77-4.81(m, 1H), 6.91(d, J=4.8Hz, 1H), 7.14-7.17(m, 2H), 7.73(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.93(d, J=8.8Hz, 1H), 7.97-8.01(m, 2H), 8.14(d, J=2.2Hz, 1H), 8.74(d, J=4.8Hz, 1H)

製造例457



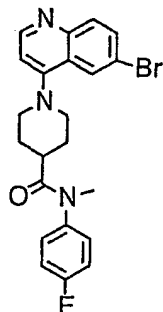
1-(6-ブロモキノリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(4-フルオロフェニル)アミド

1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボン酸50mgのテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、氷冷攪拌下、トリエチルアミン0.34mLとイソブチルクロロフォルメート0.13mLを加えて窒素気流下にて0.5時間攪拌した。この溶液に、4-フルオロアニリン1.5mLのテトラヒドロフラン溶液(8mL)を加え、60℃で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、標題化合物73mgを淡紫色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.94-2.05(m, 4H), 2.55-2.65(m, 1H), 2.84-2.95(m, 2H), 3.53-3.62(m, 2H), 7.09(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.12-7.19(m, 2H), 7.63-7.69(m, 2H), 7.83(dd,  $J=9.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.91(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.10(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.73(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 10.06(bris, 1H)

## 製造例 4 5 8



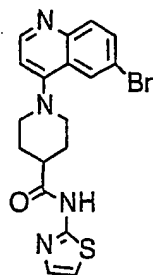
1-(6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (4-フルオロフェニル) メチルアミド

1-(6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (4-フルオロフェニル) アミド (製造例 4 5 7 化合物) 100mg の *N, N*-ジメチルホルムアミド 3mL 溶液に、水素化ナトリウム 10mg を加えて 15 分間攪拌し、氷冷下でヨードメタン 15  $\mu\text{L}$  を加えて 3.5 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出して無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥し、これを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、標題化合物 92mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.74-1.83(m, 2H), 2.15-2.26(m, 2H), 2.38-2.46(m, 1H), 2.55-2.64(m, 2H), 3.28(s, 3H), 3.47-3.56(m, 2H), 6.74(d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12-7.24(m, 4H), 7.69(dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.88(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.12(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.73(d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H)

## 製造例 4 5 9



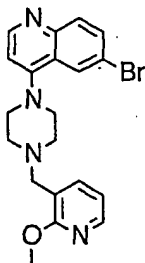
1-(6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド

1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボン酸 400mg と 2-アミノ-チアゾール 2.1g から、製造例 457 と同様の方法により、標題化合物 208mg を淡肌色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.94-2.08(m, 4H), 2.74-2.84(m, 1H), 2.85-2.95(m, 2H), 3.52-3.60(m, 2H), 7.09(d, J=5.2Hz, 1H), 7.23(d, J=3.4Hz, 1H), 7.49(d, J=3.4Hz, 1H), 7.83(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.91(d, J=9.2Hz, 1H), 8.09(d, J=2.4Hz, 1H), 8.73(d, J=5.2Hz, 1H), 12.23(brs, 1H)

製造例 460



3-{[4-(6-ブロモ-4-キノリル) ピペラジン-1-イル]メチル}-2-ピリジル メチル エーテル

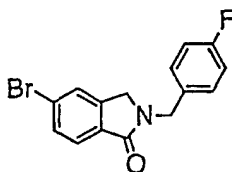
1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]ピペラジン (製造例 361) 200mg と 6-ブロモ-4-クロロキノリン 234mg から、製造例 82 と同様の方法により、標題化合物 15mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 2.76-2.86(m, 4H), 3.22-3.30(m, 4H), 3.66(s, 2H), 3.99(s, 3H), 6.86(dd, J=4.8, 2.0Hz,

1H), 6.90(dd, J=4.8, 4.8Hz, 1H), 7.70(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.91(d, J=9.2Hz, 1H), 8.09(bd, 2H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.71(d, J=4.8Hz, 1H)

#### 製造例 461



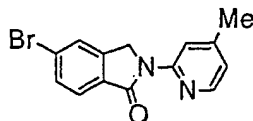
#### 5-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチルエステル458mg、N-ブロモスクシンイミド427mg、 $\alpha, \alpha'$ -アゾビスイソブチロニトリル25mg、四塩化炭素10mLの混合物を30分加熱還流した。N-ブロモスクシンイミド50mgを加えさらに30分加熱還流した。反応液を冷却し、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮した。4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチルエステルの粗生成物773mgを淡黄色油状物として得た。この化合物と4-フルオロベンジルアミン546mg、トリエチルアミン0.34mL、メタノール10mLの混合物を2日間加熱還流した。反応液を冷却し、析出した結晶を濾取後真空ポンプで減圧乾燥し、標題化合物219mgを淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.24(s, 2H), 4.75(s, 2H), 7.03(m, 2H), 7.27(m, 2H), 7.55(dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H), 7.62(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.75(d, J=8.0Hz, 1H)

#### 製造例 462



#### 5-ブロモ-2-(4-メチルピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロイソイン

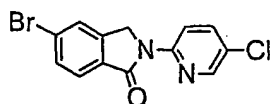
ドーラー-1-オン

製造例 4 6 1 の合成過程で得られた 4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチルエステルの粗生成物 1.84 g、2-アミノ-4-ピコリン 81.1 mg から製造例 4 6 1 と同様の方法で、標題化合物 155 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.43(s, 3H), 5.08(s, 2H), 6.91(m, 1H), 7.64(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.71(d, J=1.6Hz, 1H), 7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 8.25(d, J=4.8Hz, 1H), 8.47(d, J=1.2Hz, 1H)

## 製造例 4 6 3



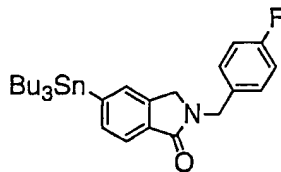
5-ブロモ-2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロイソイン  
ドーラー-1-オン

製造例 4 6 1 の合成過程で得られた 4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチルエステルの粗生成物 3.68 g、2-アミノ-5-クロロピリジン 1.93 g から製造例 4 6 1 と同様の方法で、標題化合物 218 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 5.05(s, 2H), 7.65(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.72(d, J=1.2Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 1H), 8.34(dd, J=2.4, 0.4Hz, 1H), 8.63(dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H)

## 製造例 4 6 4



2-(4-フルオロベンジル)-5-トリブチルスタニル-2,3-ジヒドロイソ  
インドラー-1-オン

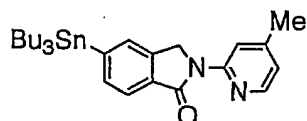
5-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドラー

1-オン（製造例461化合物）100mg、1, 1, 1, 2, 2, 2, -ヘキサブチルジスタナン0.4mL、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム10mgから製造例406と同様の方法で、標題化合物102mgを淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.87(t, J=7.2Hz, 9H), 1.07(m, 6H), 1.31(sext, J=7.2Hz, 6H), 1.52(m, 6H), 4.25(s, 2H), 4.77(s, 2H), 7.01(t, J=8.8Hz, 2H), 7.29(m, 2H), 7.49(d, J=0.8Hz, 1H), 7.56(dd, J=7.6, 0.4Hz, 1H), 7.82(dd, J=7.6, 0.8Hz, 1H)

製造例465



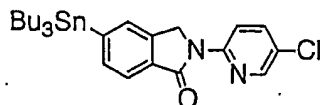
2-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-トリブチルスタニル-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン

5-ブromo-2-(4-メチルピリジン-2-イル)-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン（製造例462化合物）155mg、1, 1, 1, 2, 2, 2, -ヘキサブチルジスタナン0.65mL、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム14mgから製造例406と同様の方法で、標題化合物153mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.90(t, J=7.2Hz, 9H), 1.13(m, 6H), 1.36(sext, J=7.2Hz, 6H), 1.55(m, 6H), 5.08(s, 2H), 6.90(d, J=5.2Hz, 1H), 7.59(d, J=7.6Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.85(d, J=7.2Hz, 1H), 8.25(d, J=5.2Hz, 1H), 8.50(s, 1H)

製造例466



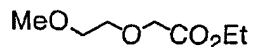
2-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-トリブチルスタニル-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

5-ブロモ-2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン(製造例463化合物) 216mg、1,1,1,2,2,2-ヘキサブチルジスタナン0.85mL、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム17mgから製造例406と同様の方法で、標題化合物202mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.88(t, J=7.2Hz, 9H), 1.13(m, 6H), 1.35(sext, J=7.2Hz, 6H), 1.57(m, 6H), 5.06(s, 2H), 7.61(d, J=7.2Hz, 1H), 7.64(d, J=0.8Hz, 1H), 7.72(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.85(d, J=7.6Hz, 1H), 8.34(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.67(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H)

製造例467



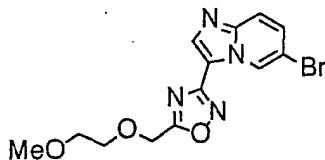
(2-メトキシエトキシ)酢酸 エチルエステル

(2-メトキシエトキシ)酢酸10gと濃硫酸1mLのエタノール溶液150mLを3時間加熱還流した後、溶媒を留去した。酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去し、標題化合物9.5g(無色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.28(t, J=7.2Hz, 3H), 3.89(s, 3H), 3.56-3.64(m, 2H), 3.70-3.78(m, 2H), 4.15(s, 2H), 4.22(q, J=7.2Hz, 2H), 7.48(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97(d, J=5.2Hz, 1H)

製造例468



6-ブロモ-3-[5-(2-メトキシエトキシメチル)-[1,2,4]オキサ

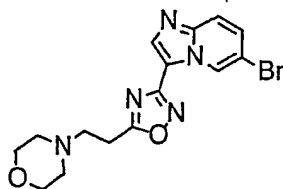
ジアゾール-3-イル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

製造例 263 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）300mg からアシル化剤に（2-メトキシエトキシ）酢酸 エチルエステル 290mg を用いて反応を行い、標題化合物 170mg（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.41(s, 3H), 3.64-3.68(m, 2H), 3.85-3.90(m, 2H), 4.93(s, 2H), 7.47(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.67(d, J=9.2Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 9.32-9.34(m, 1H)

## 製造例 469

6-ブロモ-3-[5-(2-モルホリン-4-イルエチル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

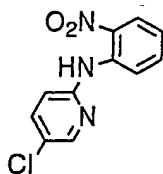
製造例 263 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）300mg からアシル化剤に、3-モルホリン-4-イルプロピオン酸 メチルエステル 0.29mL を用いて反応を行い、標題化合物 158mg（淡黄色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.52-2.60(m, 4H), 2.94(t, J=7.2Hz, 2H), 3.19(t, J=7.2Hz, 2H), 3.66-3.74(m, 2H), 7.46(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 9.34(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 470





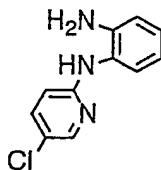
(5-クロロピリジン-2-イル) - (2-ニトロフェニル) アミン

5-クロロ-2-アミノピリジン 5.8 g のジメチルスルホキサイド (100 mL) 溶液に水酸化カリウム粉末 9.9 g、続いて、1-フルオロ-2-ニトロベンゼン 5.0 g を徐々に加えて、窒素雰囲気下 20℃ で 4 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、標題化合物 6.02 g を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.92 (dd, J=8.7, 0.8 Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 8.24 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 10.19 (brs, 1H)

製造例 471



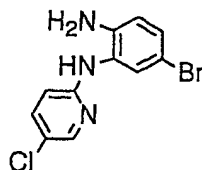
N-(5-クロロピリジン-2-イル) ベンゼン-1,2-ジアミン

(5-クロロピリジン-2-イル) - (2-ニトロフェニル) アミン (製造例 470 化合物) 6.02 g から製造例 332 と同様の操作を行い、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物 3.91 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.83 (brs, 2H), 6.18 (brs, 1H), 6.36 (dd, J=9.2, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.38 (dd, J=9.2, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=2.6, 0.6 Hz, 1H)

## 製造例 472



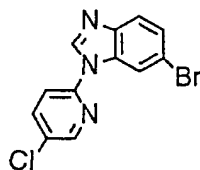
4-ブロモ-N2-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(製造例471化合物)2gをN,N-ジメチルホルムアミド40mLに溶解させ、N-ブロモスクシンイミド1.45gを氷冷下にて徐々に加えて1時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、標題化合物621mgを濃赤色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.82 (brs, 2H), 6.09 (brs, 1H), 6.41 (dd, J=8.9, 0.6Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 8.12 (dd, J=2.5, 0.6Hz, 1H)

## 製造例 473



6-ブロモ-1-(5-クロロピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

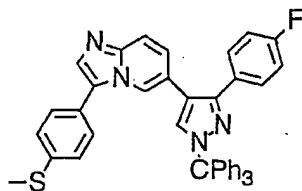
4-ブロモ-N2-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

ン（製造例 472 化合物） 647 mg から製造例 334 と同様の操作を行い、標題化合物 367 mg を濃紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.48 (dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (dd,  $J=8.7, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 8.28 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 1



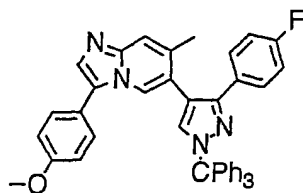
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 39 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 150 mg、4-メチルチオフェニルボロン酸 53 mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 13 mg および粉末炭酸カリウム 96 mg をトルエン 1 mL、エタノール 1.5 mL および水 0.3 mL の混合液中で窒素雰囲気下、80-90℃で4時間加熱した。溶媒を留去後 NH シリカゲルカラム（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して、標記化合物 138 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.45 (s, 3H), 7.02-7.04 (m, 2H), 7.12 (dd,  $J=9.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (dt,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 2H), 7.21-7.26 (m, 8H), 7.31-7.36 (m, 9H), 7.44 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.63 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (s, 1H)

#### 実施例 2

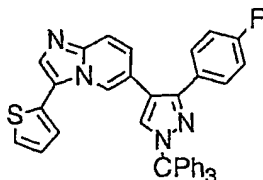


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-(4-メトキシフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン  
 3-ブromo-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 200 mg と 4-メトキシフェニルボロン酸 62 mg から実施例 1 と同様の方法により標題化合物 158 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.08 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.90-6.97 (m, 2H), 6.97 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 11H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.47 (t, J=0.8Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)

実施例 3



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

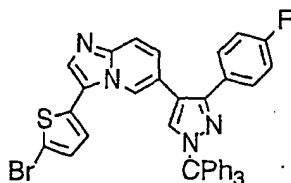
製造例 39 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 4.41 g と 2-チエニルボロン酸 1 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 340 mg を 2N 炭酸ナトリウム水溶液 10 mL、エタノール 15 mL、トルエン 15 mL の混合液中で 80℃ で 3 時間加熱した。ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標記化合物 3 g を無色結晶として

得た（再結晶溶媒：メタノール／エーテル）。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.96(dd, J=3.6, 1.2Hz, 1H), 6.97-7.04(m, 2H), 7.09(dd, J=5.2, 3.6Hz, 1H), 7.11(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.21-7.27(m, 6H), 7.31-7.37(m, 9H), 7.36(dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.58(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 8.17(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 4



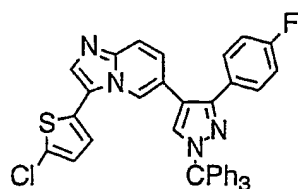
3-(5-ブロモ-2-チエニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例 3 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 500 mg の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド溶液 5 mL に *N*-プロモスクシンイミド 160 mg を加え 1 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え 30 分攪拌後、酢酸エチルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ジクロロメタン／酢酸エチル）で精製し、標記化合物 612 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.70 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.02 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.04 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.13 (dd, 9.2, 1.6Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 6H), 7.32-7.37 (m, 9H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.58 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.09 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 5



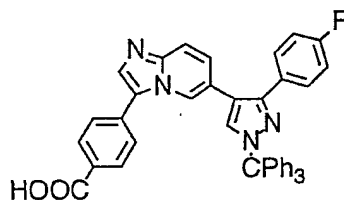
3-(5-クロロ-2-チエニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例39で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン80mg、5-クロロ-2-チエニルボロン酸27mgを実施例3と同様に反応させ、標題化合物を淡黄色アモルファスとして70mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.71(d, J=4.0Hz, 1H), 6.90(d, J=4.0Hz, 1H), 7.02(m, 2H), 7.13(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.44(m, 3H), 7.58(d, J=9.2Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 8.08(brs, 1H)

実施例6



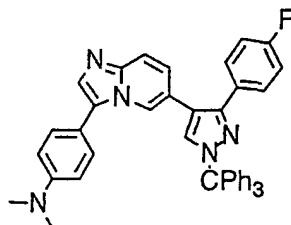
4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}安息香酸

製造例39で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン80mg、4-カルボキシフェニルボロン酸27mgを実施例3と同様に反応させ、標題化合物28mgを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14-7.26(m, 7H), 7.36(m, 11H), 7.48(m, 4H), 7.62(d, J=9.2Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.91(d, J=8.4Hz, 1H), 8.25(brs, 1H)

実施例7

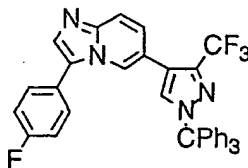


N, N-ジメチル-4- { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル-  
1 H-4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン-3 - イル } アニリン  
製造例 39 で得られた 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル-1 H-  
4 - ピラゾリル ] - 3 - ヨードイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン 129 mg、4  
- ( ジメチルアミノ ) フェニルボロン酸 43 mg を実施例 3 と同様に反応させ、標  
題化合物 109 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.00(s, 6H), 6.70(d, J=8.8Hz, 2H), 7.04(m, 3H), 7.14(d, J=8.8Hz, 2H), 7.22(m, 7H),  
7.32(m, 8H), 7.42(s, 1H), 7.47(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.56(dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H), 8.01(bris,  
1H)

実施例 8



3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 3 - トリフルオロメチル-1 - トリチル-  
1 H-4 - ピラゾリル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン

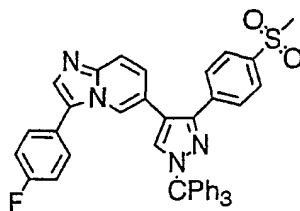
製造例 44 で得られた 3 - ヨード-6 - ( 3 - トリフルオロメチル-1 - トリチル-  
1 H-4 - ピラゾリル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン 100 mg、4 - フル  
オロフェニルボロン酸 30 mg を実施例 3 と同様に反応させ、標題化合物 88 mg  
を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.15(m, 7H), 7.23(m, 2H), 7.34(m, 9H), 7.46(d, J=0.8Hz, 1H), 7.53(m, 2H), 7.65(dd,

J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 8.33(brs, 1H)

#### 実施例 9



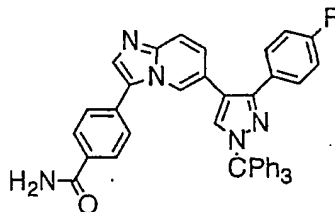
3-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 43 で得られた 3-ヨード-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン 268mg、4-フルオロフェニルボロン酸 64mg および テトラキス(トリフェニルフォスフィン) パラジウム 22mg をトルエン 1mL、エタノール 1.5mL、2N炭酸ナトリウム水溶液 0.6mL の混合液中で窒素雰囲気下 85℃ で 3時間加熱した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物 233mg を無色結晶(再結晶溶媒: 酢酸エチル)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.04 (s, 3H) 7.09 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.13 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H) 7.19-7.25 (m, 6H) 7.27-7.32 (m, 2H) 7.32-7.37 (m, 9H) 7.46 (s, 1H) 7.63 (dd, J=9.2, 0.8Hz) 7.64 (s, 1H) 7.72 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H) 7.88 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H) 8.01 (dd, J=1.6Hz, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例 10



4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンズアミド

T. Ishiyama et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) に従って調製した 4-(4, 4, 5,

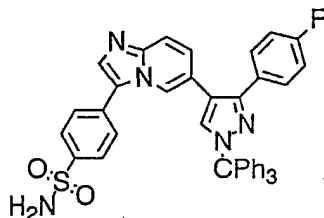


5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンズアミド 222 mg、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン (製造例 39 化合物) 323 mg、リン酸三カリウム 200 mg、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 30 mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド 30 mL を窒素雰囲気下 75℃ で 3 時間加熱した。溶媒を留去後 NH シリカゲルクロマト (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標記化合物 138 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.02-7.09 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 7H), 7.31-7.36 (m, 9H), 7.37 (dt, *J*=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.81 (dt, *J*=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.08 (s, 1H)

実施例 11



4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}-1-ベンゼンスルホンアミド

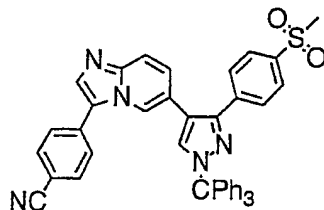
実施例 10 と同様にして、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド 226 mg と 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン (製造例 39 化合物) 240 mg から標題化合物 198 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.96 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.19 (dd, *J*=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 6H), 7.30-7.37 (m, 9H), 7.42 (dt, *J*=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.65 (dd, *J*=9.2,

0.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.91 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.08 (dd, J=1.6 0.8Hz, 1H)

#### 実施例 1 2



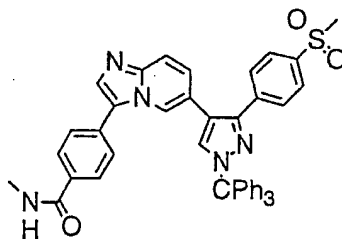
4-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル

実施例 10と同様にして、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル 137mg と 3-ヨード-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 43 化合物) 283mg から標題化合物 213mg (フィルム)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.03 (s, 3H), 7.16 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 6H), 7.31-7.40 (m, 9H), 7.45 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.67 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.69-7.74 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.89 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 8.10-8.12 (m, 1H)

#### 実施例 1 3



N1-メチル-4-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

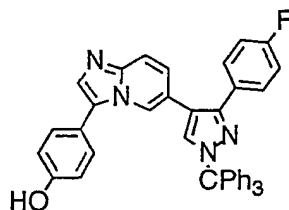
実施例 10と同様にして、N1-メチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,

3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンズアミド 137mg と 3-ヨード-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル}イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン(製造例43化合物) 283mg から標題化合物 184mg (無色結晶、再結晶溶媒: メタノール) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.03 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.14 (s, 3H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.18 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.18-7.25 (m, 7H), 7.31-7.39 (m, 9H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.77 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.81 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.92 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 8.01 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H)

実施例 14



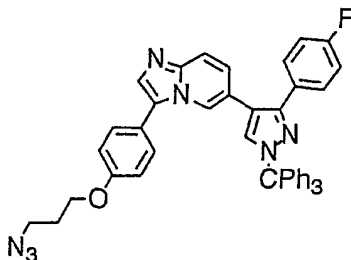
4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}フェノール

製造例39で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン 129mg、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール 53mg、りん酸三カリウム 64mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド 10mL の混合物を窒素気流中攪拌しながら、1, 1'-[ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II) 10mg を加え、80℃で3時間攪拌した。さらに4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール 20mg、1, 1'-[ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II) 10mg を加え、3時間攪拌した。反応液を冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 86mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.73(s, 1H), 6.87(d, J=8.4Hz, 2H), 7.01(m, 2H), 7.11(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.13(d, J=8.4Hz, 2H), 7.21(m, 7H), 7.32(m, 8H), 7.43(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.59(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.00(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 15



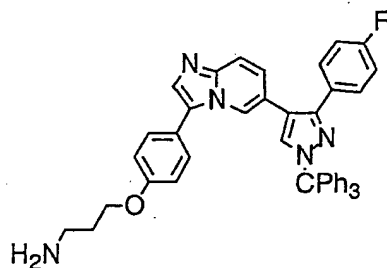
3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピルアジド

実施例 14 で得られた 4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノール 184 mg、1-ブロモ-3-クロロプロパン 0.3 mL、炭酸カリウム 250 mg、アセトン 10 mL の混合物を 1 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮後得られた残渣に、アジ化ナトリウム 195 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 10 mL を加え、80℃で 4 時間加熱した。反応液に酢酸エチル及び水を加えて有機層を分取し、水で 2 回、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 184 mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.10(m, 2H), 3.55(m, 2H), 4.09(m, 2H), 6.90(d, J=8.4Hz, 2H), 7.03(m, 2H), 7.09(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.22(m, 9H), 7.32(m, 8H), 7.43(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.58(d, J=9.2Hz, 1H), 7.99(brs, 1H)

## 実施例 16



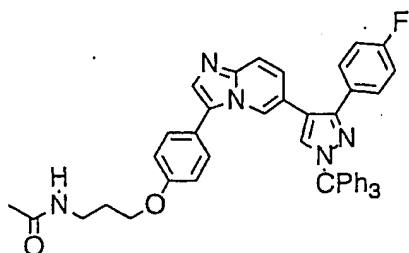
3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピルアミン

実施例 15 で得られた 3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピルアジド 351 mg のテトラヒドロフラン溶液 10 mL を窒素気流中室温で攪拌しながら、*n*-ブチルホスフィン 0.15 mL を加え 2 時間攪拌した。次いで水 2 mL を加え、さらに 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、無水硫酸ナトリウムを加えて攪拌した。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=1:1、v/v より酢酸エチル：メタノール=100:1、v/v まで漸次溶出し、標題化合物 287 mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.97(m, 2H), 2.96(m, 2H), 4.09(m, 2H), 6.90(d, J=8.8Hz, 2H), 7.03(m, 2H), 7.08(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 2H), 7.22(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.43(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.58(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.99(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 実施例 17



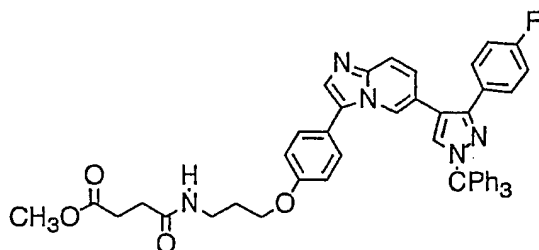
N- [3- (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-  
4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェノキシ) プロ  
ピル] アセタミド

実施例 16 で得られた 3 - (4 - {6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン - 3 - イル} フェノキシ) プロピルアミン 37 mg、トリエチルアミン 20 mg のジクロロメタン溶液 5 mL を窒素気流中氷水冷却下攪拌しながら、無水酢酸 9  $\mu$ L を加え 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮後残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 30 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 2.00(s, 3H), 2.06(m, 2H), 3.49(m, 2H), 4.08(m, 2H), 5.80(brs, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.03(m, 2H), 7.10(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.19(d, J=8.4Hz, 2H), 7.22(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.44(s, 1H), 7.46(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.59(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.98(brs, 1H)

### 实施例 18



メチル 4- { [ 3- ( 4- { 6- [ 3- ( 4-フルオロフェニル) ] - 1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [ 1, 2-*a*] ピリジン-3-イル} フェノキシ) プロピル] アミノ} - 4-オキソブタノエート.

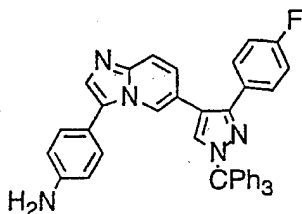
実施例 16 で得られた 3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1-*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピルアミン 41 mg とメチル 4-クロロ-4-オキソブチレート 12  $\mu$ L を実施例 17 と同様に反応させ、標題化合物 24 mg を無色アモルファス

として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.04(m, 2H), 2.51(m, 2H), 2.70(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.67(s, 3H), 4.07(m, 2H), 5.95(brs, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.03(t, J=8.8, 2H), 7.09(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 2H), 7.22(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.44(s, 1H), 7.46(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.58(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.98(brs, 1H)

実施例 1 9



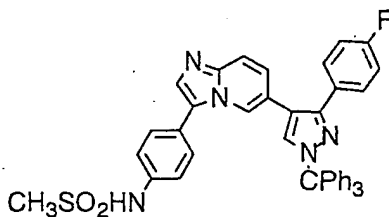
4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} アニリン

製造例 3 9 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] -3-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン 150 mg、4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン 80 mg、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 15 mg を実施例 1 4 と同様に反応させ、標題化合物 108 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.67(d, J=8.4Hz, 2H), 6.99~7.08 (m, 5H), 7.22 (m, 7H), 7.32 (m, 8H), 7.42 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.56 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.99 (dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

実施例 2 0



N- (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピ

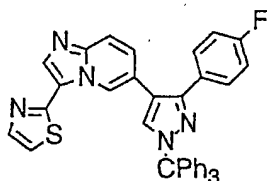
ラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] フェニル) メタンスルホンアミド

実施例 19 で得られた 4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} アニリン 68 mg、トリエチルアミン 34 mg のジクロロメタン溶液 7 mL を窒素気流中撹拌しながら、メチルスルホニルクロリド 20  $\mu$ L を加えた。次いで室温にて 3 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 52 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.46 (s, 3H), 7.06 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J=9.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (m, 8H), 7.34 (m, 11H), 7.47 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (s, 1H), 8.08 (brs, 1H)

実施例 21



2- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -1, 3-チアゾール

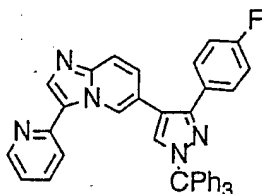
製造例 39 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] -3-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン 550 mg、2- (1, 1, 1-トリブチルスタニル) -1, 3-チアゾール 382 mg およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 50 mg をキシレン 15 mL 中窒素雰囲気下 120  $^{\circ}\text{C}$  で 2 時間加熱した。溶媒を留去後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 452 mg を得た。  
(無色結晶、再結晶溶媒: メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )



$\delta$ : 6.97 (dt,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 2H), 7.22 (dd,  $J=9.2$ , 2.0Hz, 1H), 7.24-9.29 (m, 7H), 7.32-7.38 (m, 9H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=9.2$ , 1H), 7.74 (d,  $J=3.2$ Hz, 1H) 8.10 (s, 1H), 9.57 (dd,  $J=1.6$ , 0.8Hz, 1H)

## 実施例 2 2



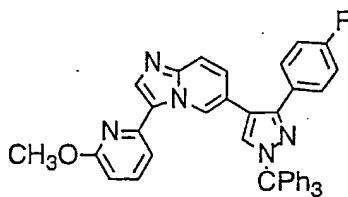
### 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 3 9 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 194 mg、2-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジン 0.17 mL を実施例 2 1 と同様に反応させ、標題化合物 149 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 6.95(m, 2H), 7.13(m, 2H), 7.26(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.49(m, 3H), 7.59(dd,  $J=9.2$ , 1.2Hz, 1H), 7.68(m, 2H), 8.10(s, 1H), 8.41(ddd,  $J=5.2$ , 1.2, 1.2Hz, 1H), 9.80(dd,  $J=1.2$ , 0.8Hz, 1H)

## 実施例 2 3



### 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(6-メトキシ-2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

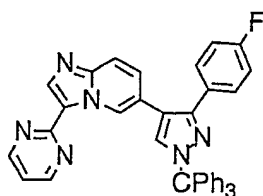
製造例 3 9 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 162 mg、2-メトキシ-6-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジン 300 mg を実施例 2 1

と同様に反応させ、表記化合物 108 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.63(s, 3H), 6.59(d, J=8.0Hz, 1H), 6.95(m, 2H), 7.11(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23(m, 7H), 7.32(d, J=8.0Hz, 1H), 7.34(m, 8H), 7.42(s, 1H), 7.50(m, 2H), 7.59(dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H), 7.61(t, J=8.0Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 9.90(brs, 1H)

実施例 24



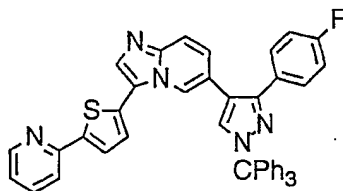
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリミジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例39で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン129mg、2-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリミジン133mgを実施例21と同様に反応させ、表記化合物96mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.98(m, 2H), 7.03(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.26(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.42(s, 1H), 7.47(m, 2H), 7.50(t, J=0.8Hz, 1H), 7.54(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.62(d, J=1.2Hz, 1H), 8.02(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H), 8.54(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 25



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

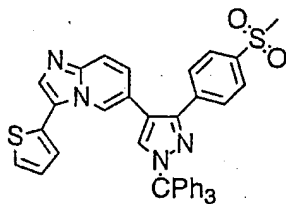
実施例4で得られた3-(5-ブロモ-2-チエニル)-6-[3-(4-フルオ

ロフェニル) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン 150 mg、2 - (トリ - *n* - ブチルスタニル) ピリジン 0.13 mL を実施例 21 と同様に反応させ、標題化合物 137 mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.97(d, J=4.0Hz, 1H), 7.01(m, 2H), 7.13(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.47(m, 3H), 7.53(d, J=4.0Hz, 1H), 7.60(d, J=9.2Hz, 1H), 7.64~7.75(m, 3H), 7.79(s, 1H), 8.32(brs, 1H), 8.59(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 26



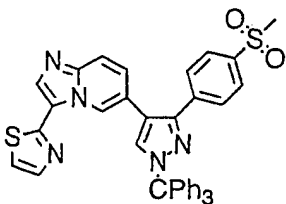
6 - [3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] - 3 - (2 - チエニル) イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン

実施例 21 と同様にして、製造例 43 で得られた 3 - ヨード - 6 - {3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル} イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン 160 mg と 2 - (トリブチルスタニル) チオフェン 153 mg から標記化合物 155 mg を淡褐色フィルムとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.10 (s, 3H) 7.01(dd, J=3.6, 0.8Hz, 1H) 2.12 (dd, J=5.2, 3.6Hz, 1H) 7.18-7.26 (m, 7H) 7.33-7.38 (m, 9H) 7.41(dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.71(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H) 7.73 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.88 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H) 8.16-8.18 (m, 1H)

実施例 27



2 - (6 - {3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - トリチル - 1 *H* -

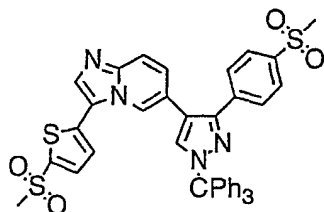
4-ピラゾリル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1, 3-チアゾ  
ニル

実施例 21 と同様にして、製造例 43 で得られた 3-ヨード-6-[3-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 141 mg と 2-(1, 1, 1-トリブチルスタニル) -1, 3-チアゾール 86 mg から標題化合物 130 mg を無色結晶 (再結晶溶媒: 酢酸エチル) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.00 (s, 3H) 7.20 (dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H) 7.23-7.40 (m, 7H) 7.33-7.41 (m, 9H) 7.56 (s, 1H) 7.67 (d, J=9.6Hz, 1H) 7.72 (dt, J=8.0, 1.6Hz, 2H) 7.74 (d, J=2.8Hz 1H) 7.84 (dt, J=8.0, 1.6Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 9.59 (dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H)

実施例 28



6-{3-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピ  
ラゾリル} -3-[5-(メチルスルホニル) -2-チエニル} イミダゾ [1, 2  
-a] ピリジン

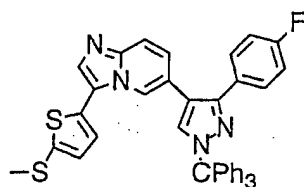
製造例 43 で得られた 3-ヨード-6-{3-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 177 mg とトリブチル [5-(メチルスルファニル) -2-チエニル] スタナン (製造例 46 化合物) 126 mg から実施例 21 と同様の反応で、3-[5-(メチルスルファニル) -2-チエニル] -6-{3-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 113 mg を淡黄色フィルムとして得た。これをテトラヒドロフラン-メタノールの 1:1 の混合溶媒 2 mL に溶かし、オキソン 197 mg を含む水 0.5 mL を加え、2 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し NH シリカゲル (ヘキサン/酢酸エチル) で

精製して標記化合物 9 8 m g をフィルムとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.04 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 7.02 (dd, J=4.0, 0.8Hz, 1H) 7.21-7.30 (m, 7H) 7.33-7.39 (m, 9H) 7.53 (s, 1H) 7.68-7.73 (m, 4H) 7.85 (s, 1H) 7.88 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 2H) 8.19 (t, J=0.8Hz, 1H)

実施例 2 9



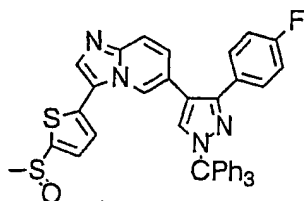
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例 2 5 化合物) 7 3 6 m g、6-ブromo-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例 5 8 化合物) 5 5 0 m g およびテトラキス(トリフェニルフォスフィン) パラジウム 1 0 0 m g をトルエン 5 m L、エタノール 5 m L、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 2. 5 m L 混合液中で窒素雰囲気下 8 0 °C で 3 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標記化合物 6 8 5 m g (淡緑黄色結晶、再結晶溶媒: 酢酸エチル/メタノール)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.52 (s, 3H) 6.79 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.01 (tt, J=8.8, 2.0Hz, 2H) 7.02 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.13 (dd, 9.2, 1.6Hz, 1H) 7.22-7.28 (m, 6H) 7.31-7.38 (m, 9H) 7.44-7.49 (m, 2H) 7.46 (s, 1H) 7.58 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 8.16 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 3 0



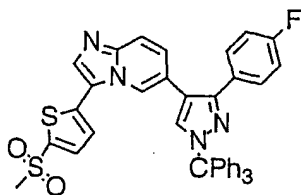
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-[5-(メチルスルフィニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリ  
ジン

実施例 29 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 150 mg、テトラヒドロフラン 3 mL、メタノール 3 mL の混合液に、オキシソ 142 mg の水溶液 2 mL を加え、30 分攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液で処理し酢酸エチルで抽出後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 173 mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.96 (s, 3H) 6.91 (d, J=3.6Hz, 1H) 6.99-7.07 (m, 2H) 7.19 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H) 7.22-7.28 (m, 6H) 7.32-7.39 (m, 9H) 7.43-7.50 (m, 2H) 7.44 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.63 (dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 8.16 (dd, J=1.2, 0.4Hz, 1H)

実施例 31



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジ  
ン

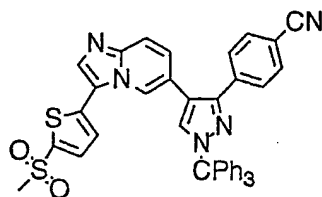
実施例 29 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダ

ゾ [1, 2-*a*] ピリジン 518mg とオキソン 1.0g から、実施例 30 と同様の反応により、標題化合物 490mg (無色結晶、再結晶溶媒：酢酸エチル/メタノール) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.22 (s, 3H) 6.93 (d, J=4.0Hz, 1H) 7.00-7.07 (m, 2H) 7.21-7.27 (m, 7H) 7.30-7.38 (m, 9H) 7.43-7.48 (m, 2H) 7.50 (s, 1H) 7.65 (d, J=4.0Hz, 1H) 7.67 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.17 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 3 2



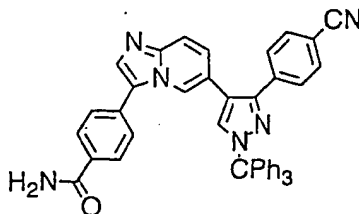
4-(4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル}-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

実施例 29 と同様にして、3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 32 化合物) 85mg と 6-プロモ-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (製造例 59) 53.6mg から標題化合物 110mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.24 (s, 3H) 7.09 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.20-7.26 (m, 7H) 7.33-7.39 (m, 9H) 7.50 (s, 1H) 7.61 (s, 4H) 7.70 (d, J=3.2Hz, 1H) 7.71 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.86 (s, 1H) 8.20 (s, 1H)

実施例 3 3



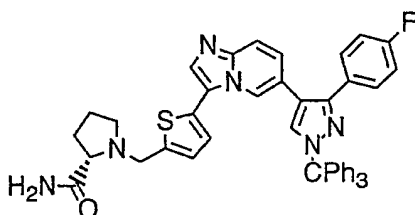
4- {6- [3- (4-シアノフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1-2-*a*] ピリジン-3-イル} ベンズアミド

実施例 29 と同様に、3- (4-シアノフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 32 化合物) 95mg と 4- (6-プロモイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) ベンズアミド (製造例 52 化合物) 48mg から標題化合物 103mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.18-7.24 (m, 6H) 7.31-7.38 (m, 9H) 7.44 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H) 7.48 (s, 1H) 7.59-7.66 (m, 4H) 7.67 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.86 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H) 8.08 (dd, 1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 34



(2*S*)-1- [ (5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル} -2-チエニル) メチル] テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド 実施例 29 と同様に、3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 81mg と (2*S*)-1- { [5- (6-プロモイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) -2-チエニル] メチル} テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド (製造例 61 化合物) 61mg から標題化合物 132mg (フィルム) を得た。

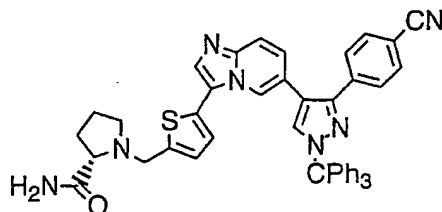
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.78-1.89 (m, 2H) 1.92-2.01 (m, 1H) 2.18-2.31 (m, 1H) 2.42-2.50 (m, 1H) 3.15-3.20 (m, 1H) 3.24 (dd, J=10.0, 5.2Hz, 1H) 3.77 (d, J=14.4Hz, 1H) 4.04 (d, J=14.4Hz, 1H) 5.32 (d, J=5.2Hz, 1H) 6.75 (d, J=3.2Hz, 1H) 6.87 (d, J=3.2Hz, 1H) 6.97-7.04 (m, 2H) 7.14 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.14-7.20 (m, 1H) 7.20-7.27 (m, 6H) 7.31-7.38 (m, 9H) 7.44-7.49 (m, 2H)



7.47 (s, 1H) 7.61 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 8.15 (s, 1H)

### 実施例 3 5



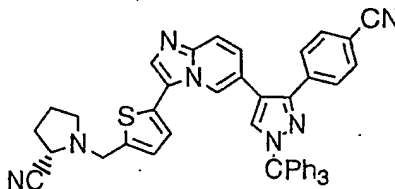
(2S) - 1 - [ (5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チエニル ) メチル ] テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキシアミド

実施例 2 9 と同様にして、3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 ( 製造例 3 2 化合物 ) 1 8 6 m g と ( 2 S ) - 1 - { [ 5 - ( 6 - ブロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - チエニル ] メチル } テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキシアミド ( 製造例 6 1 化合物 ) 1 2 8 m g から標題化合物 2 5 4 m g ( フィルム ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.77-1.88 (m, 2H) 1.92-1.21 (m, 1H) 2.20-2.31 (m, 1H) 2.43-2.52 (m, 1H) 3.16-3.22 (m, 1H) 3.25 (dd, J=9.6, 5.2Hz, 1H) 3.81 (d, J=14.0Hz, 1H) 4.06 (d, J=14.0Hz, 1H) 5.31 (d, J=5.2Hz, 1H) 6.82 (d, J=3.6Hz, 1H) 6.91 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.11 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.14-7.26 (m, 7H) 7.32-7.48 (m, 9H) 7.49 (s, 1H) 7.56-7.66 (m, 5H) 7.71 (s, 1H) 8.17 (dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

### 実施例 3 6



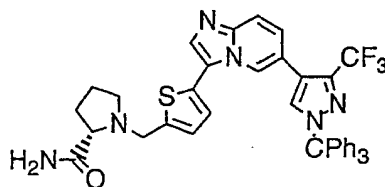
(2S) - 1 - [ (5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チエニル ) メチル ] テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボニトリル

実施例 35 で得られた (2*S*)-1-[ (5-{6-[3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル} -2-チエニル) メチル] テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド 144 mg をテトラヒドロフラン 1 mL 中氷冷下ピリジン 0.05 mL と無水トリフルオロ酢酸 0.57 mL を加え、30 分攪拌した。溶媒を留去後、NH シリカゲルカラム (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 116 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.88-2.10 (m, 2H) 2.10-2.28 (m, 2H) 2.60-2.70 (m, 1H) 3.01-3.08 (m, 1H) 3.83 (dd, J=7.2, 2.8Hz, 1H) 3.95 (d, J=14.0Hz, 1H) 4.07 (d, J=14.0Hz, 1H) 6.88 (d, J=3.6, 1H) 7.00 (d, J=3.6, 1H) 7.10 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.20-7.27 (m, 6H) 7.31-7.40 (m, 9H) 7.48 (s, 1H) 7.57 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.60-7.65 (m, 3H) 7.71 (s, 1H) 7.80 (t, J=0.8Hz, 1H)

実施例 37



(2*S*)-1-((5-{6-(3-(4-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-pyridin-3-yl)-2-thienyl)methyl}pyrrolidin-2-yl)methyl-4-pyrazolylboronic acid (製造例 31 化合物) 101 mg と (2*S*)-1-((5-{6-(3-(4-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-pyridin-3-yl)-2-thienyl)methyl}pyrrolidin-2-yl)methyl-4-pyrazolylboronic acid (製造例 61 化合物) 82 mg から標題化合物 130 mg (フィルム) を得た。

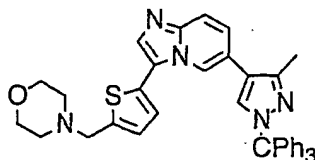
実施例 29 と同様にして、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 31 化合物) 101 mg と (2*S*)-1-((5-{6-(3-(4-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-pyridin-3-yl)-2-thienyl)methyl}pyrrolidin-2-yl)methyl-4-pyrazolylboronic acid (製造例 61 化合物) 82 mg から標題化合物 130 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.78-1.90 (m, 2H) 1.93-2.03 (m, 1H) 2.21-2.33 (m, 1H) 2.44-2.54 (m, 1H) 3.20-3.32 (m, 2H) 3.84 (d, J=14.0Hz, 1H) 4.12 (d, J=14.0Hz, 1H) 5.36 (d, J=5.2Hz, 1H) 7.00 (d, J=3.2Hz,

1H) 7.12 (d, J=3.2Hz, 1H) 7.13-7.40 (m, 17H) 7.50 (s, 1H) 7.65 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 8.51 (s, 1H)

### 実施例 38



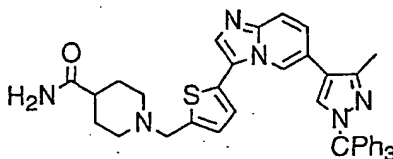
4-((5-([6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-チエニル)メチル)モルホリン

実施例 29 と同様にして、3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 30 化合物）150mg と 4-([5-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル)モルホリン（製造例 62 化合物）113mg から標題化合物 190mg（フィルム）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.42 (s, 3H) 2.59 (br. s, 4H) 3.72-3.82 (m, 6H) 7.20-7.40 (m, 1H) 7.13 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.17-7.37 (m, 16H) 7.35 (br. s, 1H) 7.63 (dd, J=9.2 0.8Hz, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.83 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

### 実施例 39



1-((5-([6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-チエニル)メチル)-4-ピペリジンカルボキシアミド

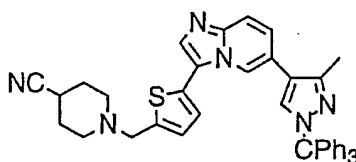
5-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チオフェンカルボキシアリドとイソニペゴチン酸アミドから製造例 61 と同様の反応によって得られた 1-([5-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル)-4-ピペリジンカルボキシアミド 161mg と 4-([5-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チエ

ニル} メチル} モルホリン (製造例 6 2 化合物) 184mg から実施例 29 と同様にして標題化合物 225mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.73-1.86 (m, 2H) 1.86-1.97 (m, 2H) 2.06-2.24 (m, 3H) 2.42 (s, 3H) 3.02-3.10 (m, 2H) 3.78 (s, 2H) 5.27 (br.s, 1H) 5.48 (br. s, 1H) 6.96-7.02 (m, 1H) 7.10 (d, J=3.6 Hz, 1H) 7.17 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H) 7.17-7.24 (m, 6H) 7.30-7.35 (m, 9H) 7.44 (s, 1H) 7.61 (dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H) 7.72 (s, 1H) 8.42 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 40



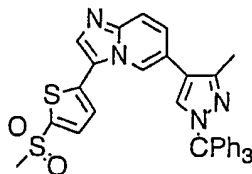
1-((5-((6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チエニル}メチル)-4-ピペリジンカルボニトリル

実施例 39 で得られた 1-((5-((6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チエニル}メチル)-4-ピペリジンカルボキシアミド 125mg から実施例 36 と同様の反応で標題化合物 100mg (無色結晶、再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.84-2.06 (m, 4H) 2.35-2.60 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 2.64-2.80 (m, 3H) 3.78 (s, 2H) 6.96-7.03 (m, 1H) 7.12 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.18 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.18-7.23 (m, 6H) 7.30-7.38 (m, 9H) 7.44 (s, 1H) 7.63 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.72 (s, 1H) 8.42 (dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H)

実施例 41



6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン

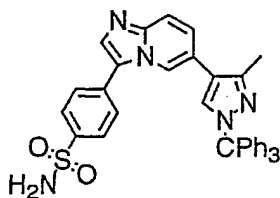
実施例 29 と同様にして、3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸

(製造例 30 化合物) 69 mg と 6-プロモ-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン (製造例 59 化合物) 54 mg から標題化合物 86 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.43 (s, 3H) 3.26 (s, 3H) 6.80-7.40 (m, 17H) 7.45 (s, 1H) 7.73 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.79 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.38 (t, J=0.8Hz, 1H)

実施例 42



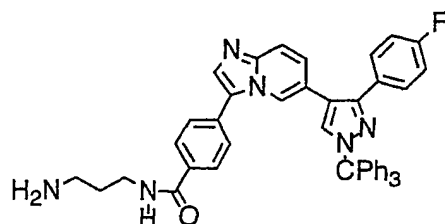
4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-1-ベンゼンスルホンアミド

実施例 29 と同様にして、3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 69 mg と 4-(6-プロモイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル)-1-ベンゼンスルホンアミド (製造例 53 化合物) 52.8 mg から標題化合物 86 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.35 (s, 3H) 7.12-7.16 (m, 6H) 7.32-7.41 (m, 9H) 7.43 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.46 (s, 2H) 7.67 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.92-7.98 (m, 4H) 8.57 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 43



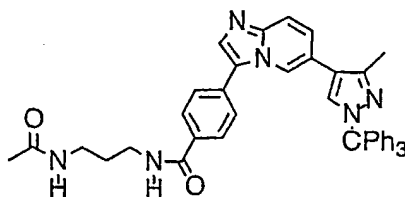
N1-(3-アミノプロピル)-4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンズアミド

実施例 29 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 25 化合物）302mg と N-1-(3-アミノプロピル)-4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド（製造例 55 化合物）210mg から標題化合物 400mg（フィルム）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.79 (quint, J=6.0Hz, 2H) 2.99 (t, J=6.0Hz, 2H) 3.64 (q, J=6.0Hz, 2H) 7.01-7.08 (m, 2H) 7.14 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.20-7.25 (m, 6H) 7.31-7.36 (m, 11H) 7.44 (s, 1H) 7.45-7.50 (m, 2H) 7.61 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.05 (t, J=6.0Hz, 1H) 8.09 (t, J=1.6Hz, 1H)

実施例 44



N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

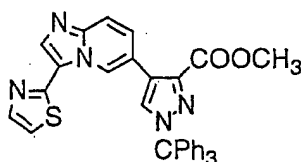
実施例 29 と同様の反応により、3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 43.8mg（製造例 30 化合物）と N1-[3-(アセチルアミノ)

プロピル] -4- (6-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ベンズアミド (製造例 56 化合物) 38 mg から標題化合物 65 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.72-1.79 (m, 2H) 2.07 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 3.41 (q, J=6.0Hz, 2H) 3.53 (q, J=6.0Hz, 2H) 6.05 (t, J=6.0Hz, 1H) 7.16-7.23 (m, 6H) 7.29-7.35 (m, 10H) 7.40 (s, 1H) 7.56 (t, J=6.0Hz, 1H) 7.65 (d, J=9.6Hz, 1H) 7.67 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H) 7.74 (s, 1H) 8.40 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 2H) 8.34 (s, 1H)

実施例 45



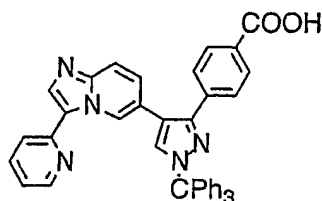
メチル 4-[3-(1, 3-チアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート

製造例 24 で得られたメチル 4-ブromo-1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート 223 mg、酢酸カリウム 147 mg、ビス (ピナコレイト) ジボロン 140 mg、1, 1'-[ビス (ジフェニルホスフィノ) -フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 20 mg のジメチルスルホキシド 3 mL 溶液を窒素雰囲気下 80℃ で 12 時間加熱した。水を加えジエチルエーテルで抽出し、溶媒を留去してメチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾールカルボキシレートを含む残渣 250 mg を得た。これに、製造例 57 で得られた 2-(6-ブromoイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール 110 mg、リン酸三カリウム 160 mg、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 23 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 6 mL 中で窒素雰囲気下 90℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルで再結晶して標題化合物 118 mg (淡黄色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.81 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 6H), 7.26 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.39 (m, 9H), 7.41 (dd,  $J=9.2, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (s, 1H), 7.68 (d,  $J=9.2$ , 1H), 7.84 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (s, 1H), 9.74-9.76 (m, 1H)

#### 実施例 4 6



#### 4-{4-[3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル}安息香酸

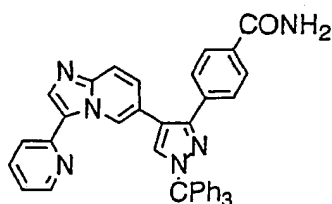
製造例 6 3 で得られた 6-ブromo-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 430 mg、4-[4-(4,4,5,5-トリメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル]安息香酸メチルエステル及び 4-[4-(4,4,5,5-トリメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル]安息香酸エチルエステルの混合物 1.07 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 91 mg を実施例 1 0 と同様に反応させ、得られたエステル体に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.2 mL、エタノールを加え、室温で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後残渣をメタノール-ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表記化合物を白色結晶として 219 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 7.20(m, 7H), 7.37(m, 10H), 7.56(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.65(d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.75(s, 1H), 7.80(td,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.88(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.92(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.23(m, 1H), 8.35(s, 1H), 9.79(brs, 1H)

#### 実施例 4 7





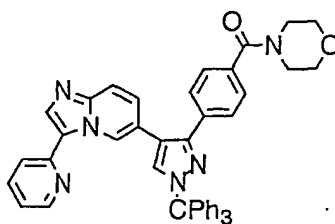
4-{4-[3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル}ベンズアミド

実施例46で得られた4-{4-[3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル}安息香酸100mg、N,N-ジメチルホルムアミド3mLの混合物に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート125mg、1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール1水和物、ジイソプロピルエチルアミン83mg、塩化アンモニウム18mgを順次加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、溶媒を減圧留去してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物114mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.10(ddd, J=4.8, 2.0, 2.0Hz, 1H), 7.15(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.27(m, 7H), 7.35(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.61(m, 3H), 7.68(m, 4H), 8.10(s, 1H), 8.38(m, 1H), 9.82(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例48



モルホリノ(4-{4-[3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル}フェニル)メタノン

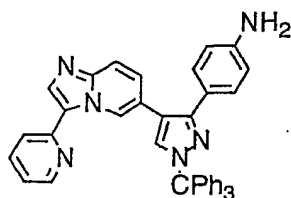
実施例46で得られた4-{4-[3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル}安息香酸50mg、

モルホリン 7.7 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 17 mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド 8 mL の混合物に、室温で *N*-メチルモルホリン 17 mg、1-ヒドロキシー-1*H*-ベンゾトリアゾール 1 水和物 13 mg を順次加えた。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、表題化合物 52 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.63(br, 8H), 7.13(ddd, J=4.8, 1.2, 1.2Hz, 1H), 7.17(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.27(m, 7H), 7.32(d, J=8.0Hz, 2H), 7.35(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.59(d, J=8.0Hz, 2H), 7.60(d, J=9.6Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 8.10(s, 1H), 8.46(d, J=5.2Hz, 1H), 9.83(brs, 1H)

実施例 49



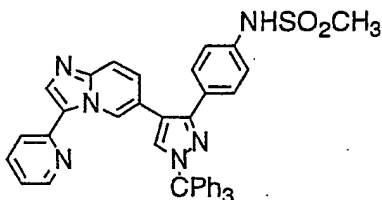
4-{4-[3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル}アニリン

実施例 48 で得られた 4-{4-[3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル}安息香酸 100 mg、アジ化ジフェニルホスホリル 44 mg、炭酸カリウム 23 mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド 4 mL の混合物を 80℃ で 6 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製し、標題化合物 30 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 6.59(d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12(m, 1H), 7.19(dd,  $J=9.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.22~7.38(m, 17H), 7.44(s, 1H), 7.57(d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.49(d,  $J=4.8$ Hz, 1H), 9.81(brs, 1H)

#### 実施例 50

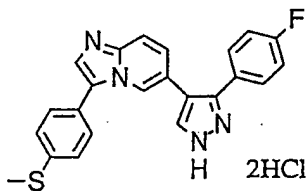


N-(4-{4-[3-(2-pyridyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-1-tryptol-1H-3-pyrazolyl}phenyl)methanesulfonamide  
 実施例 49 で得られた 4-{4-[3-(2-pyridyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-1-tryptol-1H-3-pyrazolyl} アニリン 26 mg、メチルスルホニルクロリド 9  $\mu$ L を実施例 20 と同様に反応させ、標題化合物 14 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.33(s, 3H), 7.12(ddd,  $J=4.8, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.24(m, 11H), 7.35(m, 8H), 7.49(s, 1H), 7.64(d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.69(m, 3H), 8.13(s, 1H), 8.50(m, 1H), 9.80(brs, 1H)

#### 実施例 51



6-[3-(4-fluorophenyl)-1H-4-pyrazolyl]-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 1 で得られた 6-[3-(4-fluorophenyl)-1-tryptol-1H-4-pyrazolyl]-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 136 mg、テトラヒドロフラン 3 mL、メタノール 3 mL、5 N 塩酸 4 mL の混合液を室温で 3 時間放置した。ジエチルエーテル 4 mL で洗浄後、

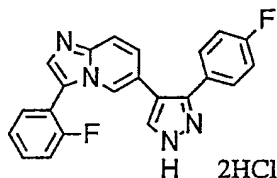
水層を5 N水酸化ナトリウムで中和し、水を加えて生成する固体をろ過し集めた。固体を水洗、乾燥後、メタノールに懸濁し、5 N塩酸／メタノールを加え透明な溶液（pH 1）を得た。エーテルを加えて生成する無色結晶を集め、標題化合物 83 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.56 (s, 3H) 7.23-7.31 (m, 2H) 7.37 (dt,  $J=8.4$ , 2.0Hz, 2H) 7.50 (dt, 8.0, 2.0Hz, 2H) 7.49-7.55(m, 2H) 7.92 (dd,  $J=9.2$ , 1.6Hz, 1H) 7.92 (dd,  $J=9.2$ , 0.8Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.38 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 401 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 52

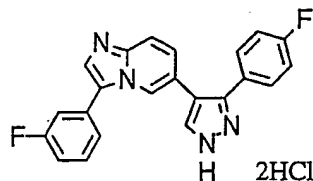


3-(2-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

2-フルオロフェニルボロン酸 20 mg、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 39 化合物）40 mg、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 2 mg、2 N炭酸ナトリウム水溶液 1 mL、エタノール 1 mL、トルエン 1 mL の混合液中を 90℃で 5 時間加熱した。酢酸エチル 2 mL で抽出し溶媒を窒素気流下で留去した。残渣にテトラヒドロフラン 1.2 mL、メタノール 1.25 mL、5 N塩酸 2 mL を加え、室温で 2 時間放置した。ジエチルエーテル 4 mL で洗浄後、水層を 5 N水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去し、残渣をジメチルスルホキシドに溶解して高速液体クロマトグラフィー（WAKO PAK ODS カラム、溶媒：水／アセトニトリル／0.1%トリフルオロ酢酸）で精製した。塩酸水を加え減圧乾燥させることにより塩酸塩にして標題化合物 8 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5 3

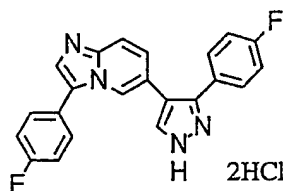


3-(3-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 40 mg と 2-フルオロフェニルボロン酸 20 mg から標題化合物（無色固体、7 mg）を得た。

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5 4

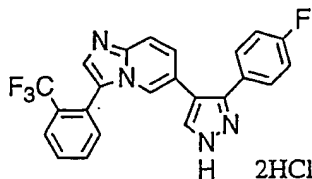


3-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 40 mg と 4-フルオロフェニルボロン酸 20 mg から、標題化合物（無色固体、18 mg）を得た。

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5 5

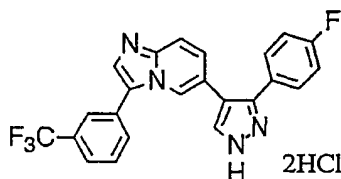


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 4 0 m g と 2 - (トリフルオメチル)フェニルボロン酸 2 0 m g から、標題化合物 (無色固体、1 2 m g) を得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5 6

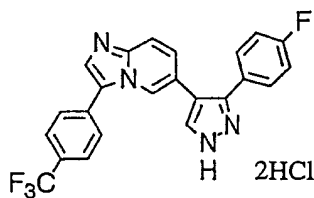


6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 3 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン · 2 塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 4 0 m g と 3 - (トリフルオメチル)フェニルボロン酸 2 0 m g から、標題化合物 (無色固体、1 3 m g) を得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5 7

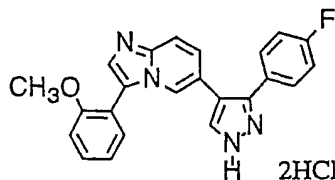


6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 3 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン · 2 塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 の化合物 4 0 m g と 4 - (トリフルオメチル)フェニルボロン酸 2 0 m g から、標題化合物 (無色固体、1 3 m g) を得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5 8

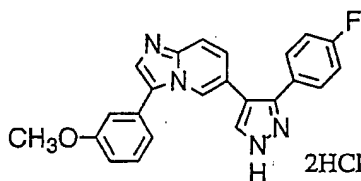


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(2-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・2塩酸塩

実施例52と同様にして、製造例39化合物40mgと2-メトキシフェニルボロン酸20mgから、標題化合物（無色固体、13mg）を得た。

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>)

実施例59

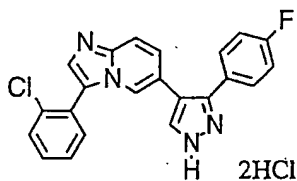


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・2塩酸塩

実施例52と同様にして、製造例39化合物40mgと3-メトキシフェニルボロン酸20mgから、標題化合物（無色固体、13mg）を得た。

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>)

実施例60

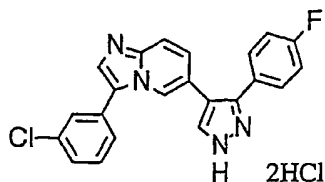


3-(2-クロロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・2塩酸塩

実施例52と同様にして、製造例39化合物40mgと2-クロロフェニルボロン酸20mgから、標題化合物（無色固体、14mg）を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

実施例61

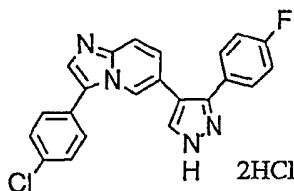


3-(3-クロロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 40 mg と 3-クロロフェニルボロン酸 20 mg から、標題化合物（無色固体、16 mg）を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

実施例 6 2

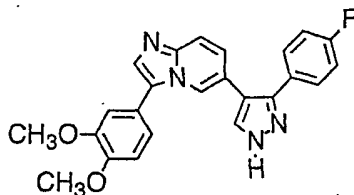


3-(4-クロロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 40 mg と 4-クロロフェニルボロン酸 20 mg から、標題化合物（無色固体、15 mg）を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

実施例 6 3



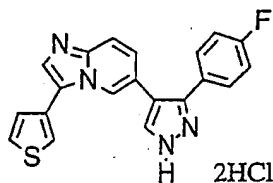
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 40 mg と 3,4-ジメトキシフェニルボロン酸 20 mg から、標題化合物（無色固体、11 mg）を得た。



MS m/e (ESI) 415 (MH<sup>+</sup>)

実施例 6 4

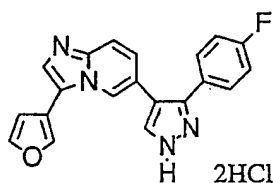


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(3-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例 5 2 と同様に、製造例 3 9 化合物 40 mg と 3-チエニボロン酸 20 mg から標題化合物（淡黄色固体、4 mg）を得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>)

実施例 6 5

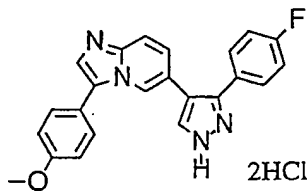


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(3-フリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例 5 2 と同様に、製造例 3 9 化合物 40 mg と 3-フリルボロン酸 20 mg から標題化合物（無色固体、16 mg）を得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>)

実施例 6 6



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

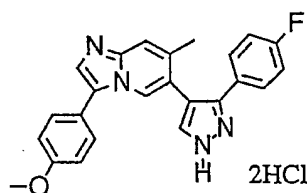
実施例 29 と同様にして、6-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (製造例 50 化合物) 0.8 g と製造例 39 化合物 1.42 g から 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン 1.21 g を無色結晶として得た。これを、実施例 51 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 835 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.83 (s, 3H), 7.04 (dt, J=8.8, 2.4Hz, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 4H), 7.91 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.01 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.21 (dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H), 8.29 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>)

実施例 67



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・2塩酸塩

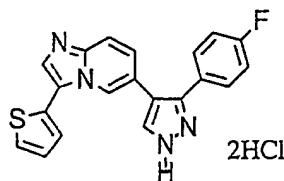
実施例 2 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン 150 mg をジクロロメタン 1 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 3 mL を加え室温で 2 時間放置した。溶媒を 1 mL まで濃縮し、炭酸ナトリウム水溶液を加え中和し、酢酸エチルを加えて有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる固体をジエチルエーテルで洗浄し、メタノールに懸濁した。4*N*塩酸/酢酸エチルを加え溶液を酸性にした後、ジエチルエーテルを加えて生成する無色結晶を集め、標題化合物 88 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.16 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.11 (dt, J=8.8, 2.4Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.43-7.50 (m,

2H), 7.56 (dt,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 7.93 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)

#### 実施例 6 8



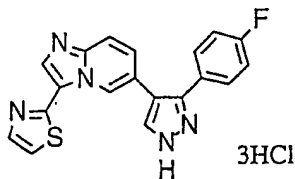
#### 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 3 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 1.62 g をテトラヒドロフラン 20 mL、メタノール 10 mL に溶かし、5 N 塩酸 18 mL を加え、室温で 3 時間放置した。ジエチルエーテルで反応液を洗浄後、水層に 5 N 水酸化ナトリウム 18 mL と炭酸ナトリウム水溶液を加え、pH を 12 とした。酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去し溶媒を留去した残渣をメタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、無色結晶 926 mg を得た。これをメタノールとテトラヒドロフラン (1:1) の混合液に溶かし、10 N 塩酸/メタノールを加え液性を酸性にした。溶媒を留去し残渣をメタノールとジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物 1.0 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 8.20-8.28(m, 3H), 7.44(dd,  $J=3.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.54(m, 2H), 7.79(dd,  $J=9.2, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.85(dd,  $J=5.2\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.96(dd,  $J=9.2\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.21(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.39(t,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 6 9



2 - {6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - 4 - ピラゾリル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル} - 1, 3 - チアゾール・3 塩酸塩

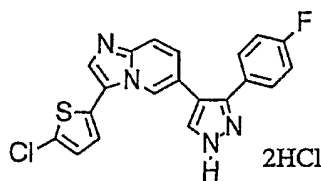
実施例 68 と同様にして、実施例 21 で得られた 2 - {6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル} - 1, 3 - チアゾール 250 mg から、標題化合物 265 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.20-7.28(m, 2H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.78(d, J=9.6Hz, 1H), 7.86(d, J=3.2Hz, 1H), 7.89(d, J=3.2Hz, 1H), 7.96(d, J=9.6Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.78(s, 1H), 9.67(s, 1H)

MS m/e (ESI) 362 (MH<sup>+</sup>)

実施例 70



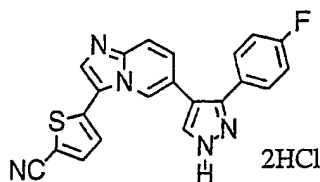
3 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - 4 - ピラゾリル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン・2 塩酸塩

実施例 68 と同様にして、実施例 5 で得られた 3 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン 68 mg から標題化合物 22 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.22(m, 2H), 7.29(dd, J=4.0, 1.2Hz, 1H), 7.37(dd, J=4.0, 1.2Hz, 1H), 7.47(m, 2H), 7.92(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.02(d, J=9.6Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.36(d, J=1.2Hz, 1H), 8.48(s, 1H)

実施例 71



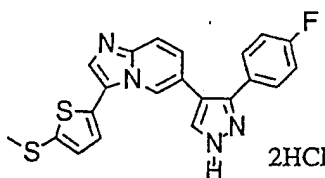
5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-2-チオフェンカルボキシニトリル2塩酸塩

実施例4で得られた3-(5-ブromo-2-チエニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン276mg、シアン化亜鉛118mgおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム93mgをキシレン中100℃で1.5時間攪拌した。酢酸エチルを加え、不溶物をろ過した後、溶媒を留去した。NHシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-2-チオフェンカルボキシニトリル290mg(フィルム)を得た。これを実施例68と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物121mgを得た(無色結晶、再結晶溶媒:メタノール)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.21-7.28 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.64 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.2Hz, 1H) 8.10 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H)

実施例72



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例68と同様にして、実施例29で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン276mg、シアン化亜鉛118mgおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム93mgをキシレン中100℃で1.5時間攪拌した。酢酸エチルを加え、不溶物をろ過した後、溶媒を留去した。NHシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン290mg(フィルム)を得た。これを実施例68と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物121mgを得た(無色結晶、再結晶溶媒:メタノール)。

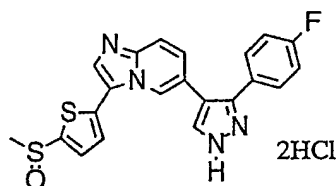
ル) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] - 3 - [5 - (メチルスルファニル) - 2 - チエニル] イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン 167 mg から標題化合物 87 mg を淡緑黄結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.59 (s, 3H), 7.21 (d, 4.0Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.37 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.84 (dd, J=9.2, 1.2, Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>)

実施例 7 3



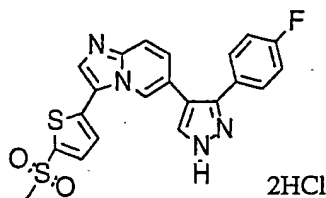
6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] - 3 - [5 - (メチルスルフィニル) - 2 - チエニル] イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン・2 塩酸塩

実施例 6 8 と同様にして、実施例 3 0 で得られた 6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] - 3 - [5 - (メチルスルフィニル) - 2 - チエニル] イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン 170 mg から標題化合物 77 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.98 (s, 3H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.51 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.65 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)

実施例 7 4



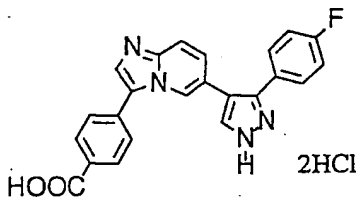
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩  
 実施例68と同様にして、実施例31で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン490mgから標題化合物208mgを無色結晶として得た(再結晶溶媒:アセトニトリル/ジエチルエーテル)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.43 (s, 3H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.60 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.50 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>)

実施例75



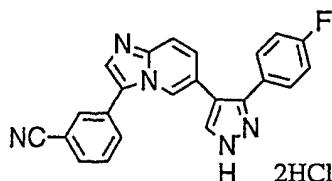
4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}安息香酸・2塩酸塩

実施例68と同様にして、実施例6で得られた4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}安息香酸25mgから、標題化合物5mgを淡緑色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.23(d, J=8.4Hz, 2H), 7.49(m, 2H), 7.69(d, J=7.6Hz, 2H), 7.89(d, J=9.6Hz, 1H), 8.03(m, 3H), 8.19(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.47(s, 1H)

## 実施例 7 6



3-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンゾニトリル・2塩酸塩

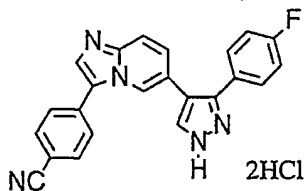
3-シアノフェニルボロン酸 46 mg と 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 39 化合物) 161 mg を実施例 3 と同様に反応させ、3-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンゾニトリル 136 mg を無色結晶として得た。これを実施例 68 と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 90 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.18-7.26 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.74 (t, 8.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.95 (dt, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.04 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.06 (dt, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.20 (t, J=1.6Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.49 (dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 380 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 7 7



4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンゾニトリル・2塩酸塩

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル 54 mg と 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-



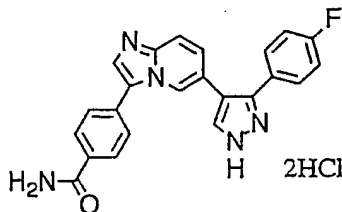
1 *H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン(製造例3  
9化合物) 130mgから実施例10と同様の反応により、4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}ベンゾニトリル76mg(無色結晶)を得た。これを  
実施例68と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合  
物37mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.21-7.29 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.79 (dd, *J*=9.2, 1.2Hz, 1H) 7.83 (dt, *J*=8.4, 1.6Hz, 2H), 7.99 (dd, *J*=9.2, 0.4Hz, 1H), 8.00 (dt, *J*=8.4, 1.6Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.44 (s, 2H)

MS *m/e* (ESI) 380 (MH<sup>+</sup>)

実施例78



4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}ベンズアミド・2塩酸塩

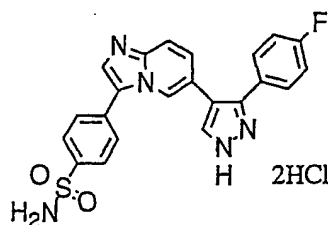
実施例68と同様にして、4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}ベンズアミド(実施例10化合物) 138mgから標題化合物60mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.21-7.28 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.56 (brs, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.87 (dd, *J*=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 8.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.17 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>)

実施例79



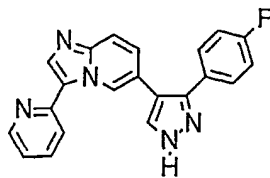
4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-ベンゼンスルホンアミド・2塩酸塩

実施例 11 で得られた 4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-N-ベンゼンスルホンアミド 185 mg をテトラヒドロフラン-メタノール (1:1) の混合溶媒 3.5 mL に溶かし、5N 塩酸 3.5 mL を加え、室温で 3 時間放置した。ジエチルエーテル 4 mL で洗浄後、水層を減圧乾固 (エタノール共沸) した。残渣をエタノールとジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物 123 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.23-7.30 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.82 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.83 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.96 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.03 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.53 (t, J=1.2Hz, 1H)

実施例 80



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

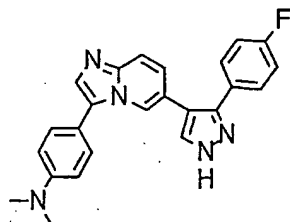
実施例 22 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 147 mg、5N 塩酸 1.8 mL、テトラヒドロフラン 4 mL、メタノール 4 mL を室温で一夜攪拌した。反応液を冷却し、5N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性に

した後、酢酸エチル及び水を加えて有機層を分取した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後残渣にジクロロメタンを加えてトリチュレーションし、結晶を濾取した。これを真空乾燥することにより標題化合物 39 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.11-7.36(m, 4H), 7.50(m, 2H), 7.68(d, J=9.2Hz, 1H), 7.83(m, 2H), 7.95(dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.38(m, 1H), 9.84(brs, 1H), 13.20(brs, 1H)

実施例 8 1



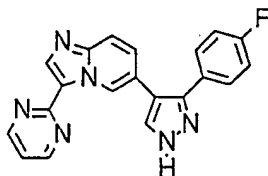
N, N-ジメチル-4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} アニリン

実施例 8 0 と同様の方法で、実施例 7 で得られた N, N-ジメチル-4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} アニリン 107 mg から標題化合物 47 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.01(s, 6H), 6.73(d, J=8.8Hz, 2H), 7.12(m, 3H), 7.19(d, J=8.8Hz, 2H), 7.47(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.60(dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 8.11(brs, 1H)

実施例 8 2



6- [3- (4-フルオロフェニル) -1H-4-ピラゾリル] -3- (2-ピリ

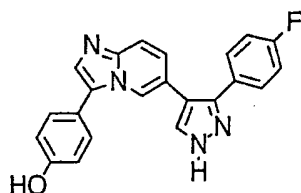
ミジニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

実施例 80 と同様の方法で、実施例 24 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -3- (2-ピリミジニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 93 mg から、標題化合物 18 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.07(m, 3H), 7.46(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.58(d, J=9.6Hz, 1H), 7.64(d, J=1.2Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 8.07(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

実施例 83

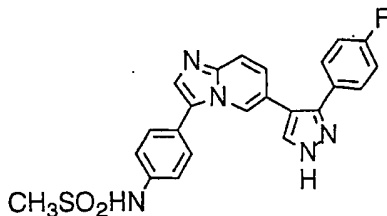
4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェノール

実施例 80 と同様の方法で、実施例 14 で得られた 4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェノール 84 mg から標題化合物 36 mg を淡灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.79(d, J=8.0Hz, 2H), 7.14~7.37(m, 5H), 7.49(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.59(d, J=9.2Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 8.13(brs, 1H), 9.73(brs, 1H)

実施例 84

N- (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1*H*-4-ピラゾリル] イミ

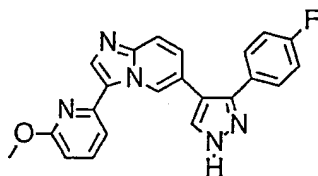
ダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェニル) メタンスルホンアミド

実施例 20 で得られた *N*-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル) 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェニル) メタンスルホンアミド 71 mg トリフルオロ酢酸 0.36 mL、ジクロロメタン 5 mL の混合物を室温で一夜攪拌した。反応液を冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液で弱アルカリ性にした後、酢酸エチル及び水を加えて有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後残渣にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションし、結晶を濾取した。これを真空乾燥することにより標題化合物 33 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.55(s, 3H), 7.20(m, 3H), 7.28~7.40(m, 2H), 7.53(m, 4H), 7.65(m, 2H), 7.86(s, 1H), 8.16(brs, 1H), 8.34(s, 1H), 13.18(brs, 1H)

実施例 8 5



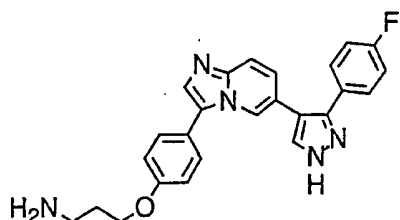
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(6-メトキシ-2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

実施例 8 4 と同様の方法で、実施例 2 3 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(6-メトキシ-2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 54 mg をトリフルオロ酢酸で処理することにより標題化合物 22 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.80(s, 3H), 6.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.05(m, 2H), 7.13(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.33(d, J=7.6Hz, 1H), 7.48(m, 2H), 7.63(m, 2H), 7.74(s, 1H), 8.13(s, 1H), 9.90(brs, 1H)

実施例 8 6



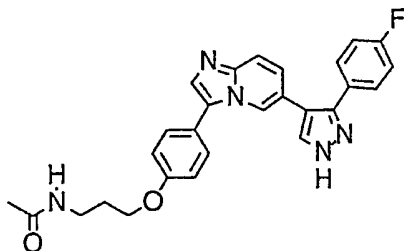
3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピルアミン

実施例 80 と同様の方法で、実施例 16 で得られた 3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピルアミン 287mg から標題化合物 157mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.80(m, 2H), 2.70(m, 2H), 4.06(m, 2H), 6.95(d, J=8.8Hz, 2H), 7.16~7.30(m, 3H), 7.33(d, J=8.8Hz, 2H), 7.49(m, 2H), 7.60(dd, J=9.6, 0.4Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.08(s, 1H)

実施例 87



N-[3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピル]アセタミド

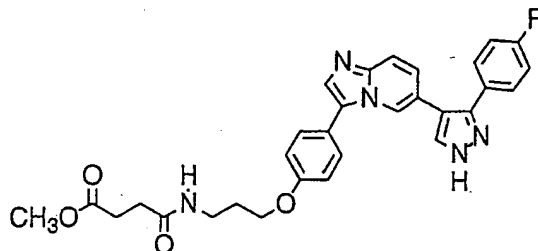
実施例 84 と同様の方法で、実施例 18 で得られた N-[3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピル]アセタミド 29mg から、標題化合物 11mg を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.01(s, 3H), 2.06(t, J=6.4Hz, 2H), 3.50(m, 2H), 4.09(t, J=6.4Hz, 2H), 5.81(brs, 1H),

6.92(d, J=8.4Hz, 2H), 7.12(t, J=8.4Hz, 2H), 7.16(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.24(d, J=8.4Hz, 2H), 7.28(m, 1H), 7.46(m, 2H), 7.64(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 8.06(bris, 1H)

#### 実施例 8 8



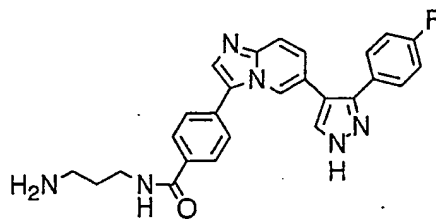
メチル 4- { [3- (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェノキシ) プロピル] アミノ} -4-オキソブタノエート

実施例 8 4 と同様の方法で、 実施例 1 8 で得られたメチル 4- { [3- (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェノキシ) プロピル] アミノ} -4-オキソブタノエート 2 4 m g から標題化合物 9 m g を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.06(m, 2H), 2.50(m, 2H), 2.70(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.68(s, 3H), 4.08(m, 2H), 5.96(bris, 1H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 7.13(m, 3H), 7.25(m, 2H), 7.46(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.63(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 8.06(bris, 1H)

#### 実施例 8 9



N1- (3-アミノプロピル) -4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} ベンズアミド  
 実施例 4 3 で得られた N1- (3-アミノプロピル) -4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a]

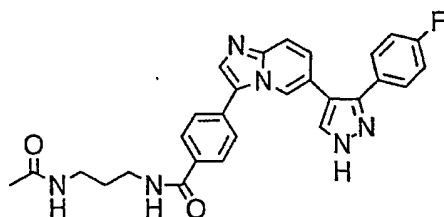
ピリジン-3-イル} ベンズアミド 50 mg のテトラヒドロフラン 1.5 mL、メタノール 1.5 mL、5 N 塩酸 1.5 mL の混合液を室温で 1 時間放置した。酢酸エチルで洗浄後、水層を 5N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性した。水を加え生成する固体を集め、エタノール-ジエチルエーテルから再結晶を行い、標題化合物 15 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.60(quint, J=6.8Hz, 2H), 2.60(t, J=6.8Hz, 2H), 3.32(t, J=6.8Hz, 2H), 7.21(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.58(d, J=8.4Hz, 2H), 7.64(d, J=9.2Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 8.06(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.62(t, J=6.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 455 (MH<sup>+</sup>)

実施例 90



N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンズアミド

実施例 43 で得られた N1-(3-アミノプロピル)-4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンズアミド 50 mg のテトラヒドロフラン 0.4 mL、ピリジン 0.2 mL の混合液に氷冷下に無水酢酸 0.014 mL を加えた。室温で 1 時間攪拌後、水を加え、30 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸-メタノール）で精製し、N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンズアミド 53 mg を得た。これを実施例 89 と同様にしてトリチル基を脱保護し、標題化合物 27 mg を得た（無色結晶、再結晶溶媒：メタノール/ジエチルエーテル）。

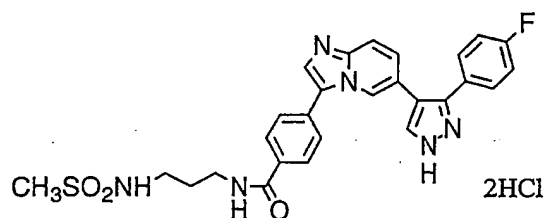


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.65(quint, J=6.8Hz, 2H), 1.80(s, 3H), 3.09(q, J=6.8Hz, 2H), 3.27(q, J=6.8Hz, 2H), 7.17-7.26(m, 2H), 7.32(t, J=5.6Hz, 1H), 7.47-7.54(m, 2H), 7.59(d, J=8.0, 2H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.84-7.91(m, 3H), 8.16(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.52(t, J=5.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 497(MH<sup>+</sup>)

実施例 9 1



N1 - { 3 - [ (メチルスルホニル) アミノ ] プロピル } - 4 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド

実施例 4 3 で得られた N1 - ( 3 - アミノプロピル ) - 4 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド 6 7 m g 、 テトラヒドロフラン 0 . 4 m L 、 トリエチルアミン 0 . 0 1 7 m L の混合液に氷冷下メチルスルホニルクロリド 0 . 0 0 9 m L を加えた。室温で 3 0 分攪拌後、溶媒を減圧留去して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 酢酸 - メタノール ) で精製し、 N4 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 1 - [ 3 - ( メチルスルホニルアミノ ) プロピル ] - 1 - [ 3 - ( メチルスルホニルアミノ ) プロピル ] ベンズアミド 5 1 m g を得た。これを実施例 6 8 と同様の方法により、トリチル基を脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 3 0 m g をアモルファスとして得た。

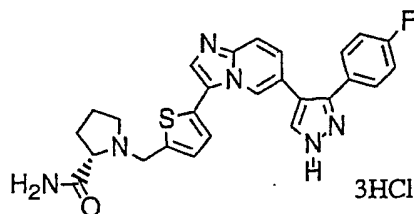
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.74(quint, J=7.6Hz, 2H), 2.89(s, 3H), 2.97-3.03(m, 2H), 3.30-3.36(m, 2H); 7.03 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.81(d, J=9.6Hz, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.99 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.43(s,

1H), 8.65(t, J=5.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 533 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 9 2



(2S)-1-[(5-{6-[3-(4-fluorophenyl)-1H-4-pyrazolyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-2-thenyl)methyl]tetrahydro-1H-2-pyrolidin-3-ylcarbamate trihydrochloride

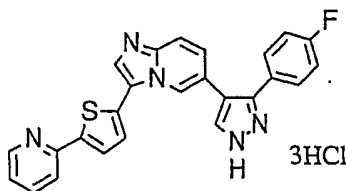
実施例 7 9と同様の方法で、実施例 3 4で得られた (2S)-1-[(5-{6-[3-(4-fluorophenyl)-1H-4-pyrazolyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-2-thenyl)methyl]tetrahydro-1H-2-pyrolidin-3-ylcarbamate 130mg から標題化合物 75mg を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.80-1.88(m, 2H), 2.00-2.15(m, 1H), 2.45-2.56(m, 1H), 3.27-3.38(m, 1H), 3.50-3.60(m, 1H), 4.28(t, J=8.0Hz, 1H), 4.65 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.75(d, J=16.0Hz, 1H), 7.27-7.36(m, 2H), 7.40(d, J=3.6Hz, 1H), 7.44(d, J=3.6Hz, 1H), 7.45-7.55(m, 2H), 7.70(s, 1H), 7.81(d, J=9.6Hz, 1H), 8.01(d, J=9.6Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.48(s, 1H)

MS m/e (ESI) 487 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 9 3



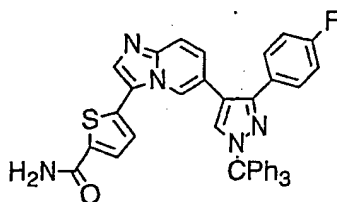
6-[3-(4-fluorophenyl)-1H-4-pyrazolyl]-3-[5-(2-pyridyl)-2-thenyl]imidazo[1,2-a]pyridine trihydrochloride

実施例 68 と同様の方法で、実施例 25 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -3- [5- (2-ピリジル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン 135 mg から標題化合物 66 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.19(t, *J*=8.8Hz, 2H), 7.37(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.55(d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.92(m, 2H), 7.94(d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.04(m, 2H), 8.23(s, 1H), 8.56(m, 3H)

実施例 94



5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル} -2-チオフェンカルボキサミド

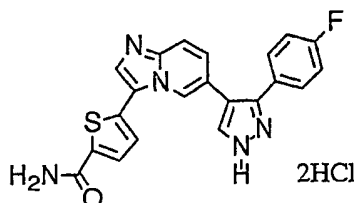
6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -3-ヨードイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (製造例 39 化合物) と塩化トリブチルスズから製造例 48 と同様の方法で調製した 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -3- (1, 1, 1-トリブチルスタニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン 200 mg、5-ブロモ-2-チオフェンカルボキサミド 51 mg、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム 14 mg、キシレン 3 mL の混合物を窒素雰囲気下 120℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製して標題化合物 37 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.92 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.18 (dd, *J*=9.3, 1.6Hz, 1H), 7.20-7.50 (m, 20H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.22 (brs, 1H)

MS *m/e* (ESI) 646 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 9 5



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ  
[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ・ 2 塩酸塩

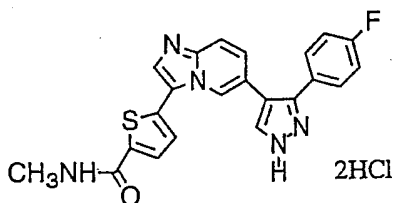
実施例 6 7 と同様な方法により、実施例 9 4 で得られた 5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フ  
ルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ]  
ピリジン - 3 - イル } - 2 - チオフェンカルボキサミド 3 7 m g から、標題化合物  
1 8 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.16-7.24 (m, 2H), 7.45 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.72-7.88 (m, 1H), 7.84 (d,  
J=3.8Hz, 1H), 7.91-8.00 (m, 1H), 8.19 (brs, 2H), 8.51(s, 1H)

MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 9 6



N2 - メチル - 5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリ  
ル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チオフェンカルボキサミ  
ド ・ 2 塩酸塩

実施例 9 4 と同様に、6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル -  
1 H - 4 - ピラゾリル ] - 3 - ( 1 , 1 , 1 - トリブチルスタニル ) イミダゾ [ 1 ,  
2 - a ] ピリジン 3 7 0 m g と N2 - メチル - 5 - プロモ - 2 - チオフェンカルボ  
キサミド 1 1 0 m g から N2 - メチル - 5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル )  
- 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3

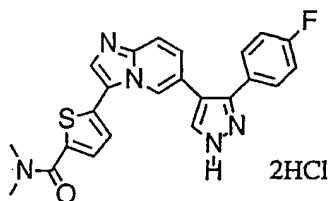
－イル}－2－チオフエンカルボキサミド 23 mg を無色アモルファスとして得た。  
これを実施例 67 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題  
化合物 14 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.78 (s, 3H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.44 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.18 (br, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.74 (d, J=4.4Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 418 (MH<sup>+</sup>)

実施例 97



N2, N2-ジメチル-5-〔6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル〕-2-チオフエンカルボキサミド・2 塩酸塩

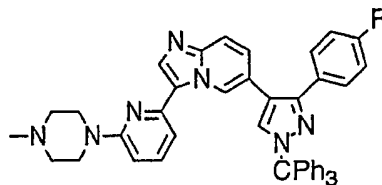
実施例 94 と同様にして、6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル〕-3-(1, 1, 1-トリブチルスタニル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン 370 mg と N2, N2-ジメチル-5-ブromo-2-チオフエンカルボキサミド 120 mg から N2, N2-ジメチル-5-〔6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル〕-2-チオフエンカルボキサミド 23 mg を無色アモルファスとして得た。これを実施例 67 と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 15 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.00-3.30 (br, 6H), 7.21 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.56 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.6Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 432 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 9 8

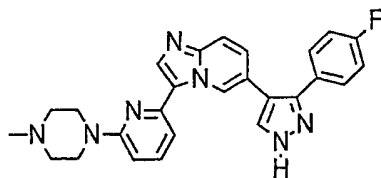


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]イミダゾ[1,  
2-a]ピリジン

1-(6-ブロモ-2-ピリジル)-4-メチルピペラジンと塩化トリブチルスズから製造例 4 6 と同様の方法で得た 1-メチル-4-(6-トリブチルスタニル-2-ピリジル)ピペラジン 190 mg および製造例 3 9 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン 129 mg を実施例 2 1 と同様に反応させ、標題化合物 9 1 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.20(s, 3H), 2.33(m, 4H), 3.45(m, 4H), 6.59(d, J=8.4Hz, 1H), 6.93(t, J=8.8Hz, 2H), 7.06(m, 2H), 7.24(m, 7H), 7.35(m, 8H), 7.41(s, 1H), 7.46-7.59(m, 3H), 7.66(m, 1H), 8.08(s, 1H), 9.78(brs, 1H)

## 実施例 9 9



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[6-(4  
-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジ  
ン

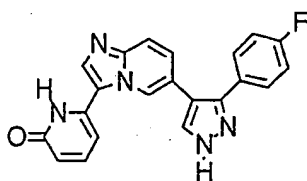
実施例 8 0 と同様の方法により、実施例 9 8 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[6-(4-メチルピ

ペラジン-1-イル)-2-ピリジル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 89 mg から、標題化合物 39 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.35(s, 3H), 2.54(m, 4H), 3.60(m, 4H), 6.56(d, J=8.8Hz, 1H), 7.05(m, 3H), 7.10(d, J=7.6Hz, 1H), 7.48(m, 2H), 7.57(m, 2H), 7.71(s, 1H), 8.09(s, 1H), 9.91(brs, 1H)

実施例 100

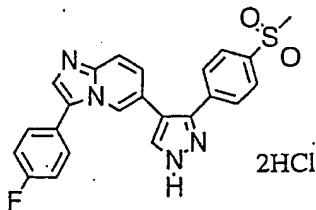


6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

実施例 23 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(6-メトキシ-2-ピリジル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 54 mg、48% 臭化水素酸 2 mL、酢酸 2 mL の混合物を室温で 4 時間攪拌した後 10 分間加熱環流した。反応液を冷却後 5 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出した固体を濾取して水洗して風乾した。次にこの固体にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションし濾取後、真空乾燥することにより表記化合物 5.4 mg を白色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>)

実施例 101



3-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 68 と同様の方法で、実施例 9 で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-

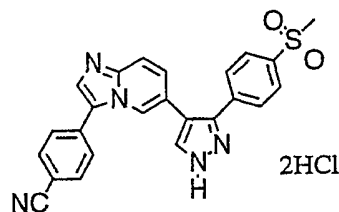
6- {3- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 228 mg から、標題化合物 156 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.28(s, 3H), 7.3-7.42(m, 2H), 7.62-7.68(m, 2H), 7.67(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.85(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.96(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.05(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.37(s, 2H)

MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>)

実施例 102



4- (6- {3- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-4-ピラゾリル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ベンゾニトリル・2塩酸塩

実施例 79 と同様の方法で、実施例 12 で得られた 4- (6- {3- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ベンゾニトリル 212 mg から、標題化合物 123 mg を無色結晶として得た。

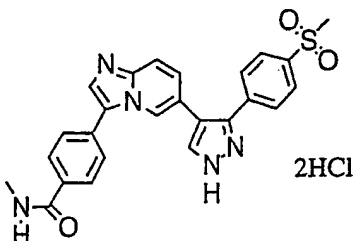
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.28(s, 3H), 7.75-7.81(m, 3H), 7.84(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.96(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.00(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.01(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 8.23(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.55(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>)

実施例 103





N1-メチル-4-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド・2塩酸塩

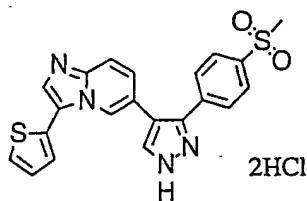
実施例79と同様の方法で、実施例13で得られたN1-メチル-4-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド184mgから標題化合物102mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.82(d, J=4.8Hz, 3H), 3.27(s, 3H), 7.71(d, J=9.2Hz, 1H), 7.75-7.81(m, 4H), 7.92-8.20(m, 5H), 8.23(s, 1H), 8.41(s, 1H), 5.56(q, J=4.8Hz, 1H), 8.59(s, 1H)

MS m/e (ESI) 472 (MH<sup>+</sup>)

実施例104



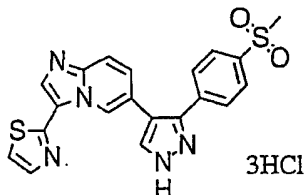
6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル}-3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例79と同様の方法で、実施例26で得られた6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}-3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン150mgから、標題化合物66mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 3.27(s, 3H), 7.26(dd, J=5.2, 4.0Hz, 1H), 7.47(d, J=4.0Hz, 1H), 7.76(d, J=8.0Hz, 2H), 7.83(d, J=5.2Hz, 1H), 7.85(d, J=9.2Hz, 1H), 7.94(d, J=8.0Hz, 2H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.45(s, 2H)

### 实施例 105



2 - (6 - {3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H-4-ピラゾリル})  
イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1, 3-チアゾール・3 塩酸塩

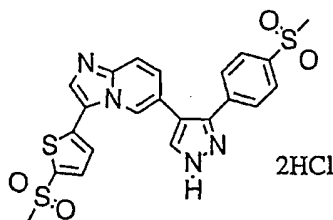
実施例 79 と同様の方法で、実施例 27 で得られた 2-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-6-イル)-1,3-チアゾール 125 mg から標題化合物 8 2 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.21(s, 3H), 7.73-7.78(m, 2H), 7.85-7.96(m, 5H), 8.03(d, J=9.6Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.72(s, 1H)

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>)

### 实施例 106



6- { 3- [ 4- (メチルスルホニル) フェニル ] -1 H- 4-ピラゾリル } -3  
- [ 5- (メチルスルホニル) -2-チエニル ] イミダゾ [ 1, 2-*a* ] ピリジン・  
2 塩酸塩

実施例 79 と同様の方法で、実施例 28 で得られた 6- {3- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル} -3- [5- (メチ

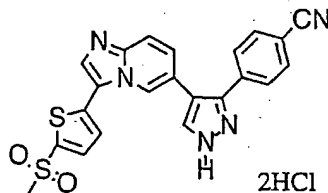
ルスルホニル) - 2-チエニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 95 mg から、  
 標題化合物 56 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.24(s, 3H), 3.41(s, 3H), 7.61(d, J=9.6Hz, 1H), 7.62(d, J=4.0Hz, 1H), 7.73(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.88-7.94(m, 4H), 8.21(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.60(t, J=1.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 499 (MH<sup>+</sup>)

実施例 107



4-((4-{3-[5-(メチルスルホニル) 2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a]

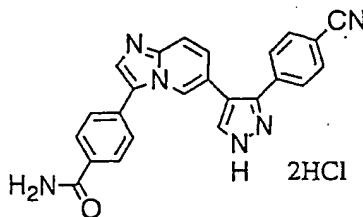
ピリジン-3-イル} - 1H-3-ピラゾリル) ベンゾニトリル・2 塩酸塩  
 実施例 79 と同様に、実施例 32 で得られた 4-((4-{3-[5-(メチル  
 スルホニル) 2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} - 1-  
 トリチル-1H-3-ピラゾリル) ベンゾニトリル 110 mg から標題化合物 63  
 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.43(s, 3H), 7.66(dt, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 7.70(d, J=4.0Hz, 1H), 7.73(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.83(dt, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 7.93(d, J=4.0Hz, 1H), 7.99(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.62(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 446 (MH<sup>+</sup>)

実施例 108



4-{{6-[3-(4-シアノフェニル) - 1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1,

2-a] ピリジン-3-イル} ベンズアミド・2塩酸塩

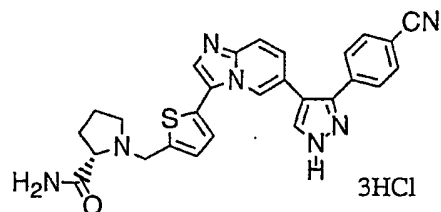
実施例79と同様にして、実施例33で得られた4-{6-[3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}ベンズアミド103mgから、標題化合物61mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.55(s, 1H), 7.67(dt, *J*=8.4, 1.6Hz, 2H), 7.72-7.78(m, 3H), 7.84(d, *J*=8.4Hz, 2H), 8.10(d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.02(dt, *J*=8.4, 1.6Hz, 2H), 8.14(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.57(s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 405 (MH<sup>+</sup>)

実施例109



(2*S*)-1-{[(5-{6-[3-(4-シアノフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}-2-チエニル)メチル]テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド・3塩酸塩

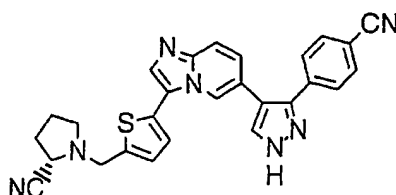
実施例79と同様にして、実施例35で得られた、(2*S*)-1-{[(5-{6-[3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}-2-チエニル)メチル]テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド100mgから、標題化合物68mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.77-1.94(m, 2H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.40-2.55(m, 1H), 3.25-3.45(m, 1H), 3.48-3.60(m, 1H), 4.25(t, *J*=8.0Hz, 1H), 4.63(d, *J*=13.6Hz, 1H), 4.74(d, *J*=13.6Hz, 1H), 7.43(d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.47(d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.64-7.74(m, 2H), 7.66(d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.83(d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.97(d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.47(s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 110



(2S)-1-({[ (5-{6-[3-(4-cyanophenyl)-1H-4-pyrazolyl] imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl} -2-ethenyl) methyl} tetrahydro-1H-2-pyrol-2-ylidene) carbonyl nitrile

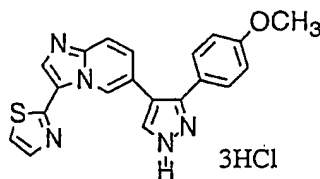
実施例 84 と同様の方法で、実施例 36 で得られた (2S)-1-({[ (5-{6-[3-(4-cyanophenyl)-1H-4-pyrazolyl] imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl} -2-ethenyl) methyl} tetrahydro-1H-2-pyrol-2-ylidene) carbonyl nitrile 110 mg から、標題化合物 35 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.90-2.05(m, 2H), 2.10-2.26(m, 2H), 2.63-2.71(m, 1H), 3.00-3.08(m, 1H), 3.83(dd, J=7.6, 2.8Hz, 1H), 3.97(d, J=14.0Hz, 1H), 4.08(d, J=14.0Hz, 1H), 6.96(d, J=3.6Hz, 1H), 7.03(d, J=3.6Hz, 1H), 7.16(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.62-7.68(m, 4H), 7.71(d, 9.2Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.79(s, 1H), 8.30(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 476 (MH<sup>+</sup>), 449(M-26)

## 実施例 111



2-{6-[3-(4-methoxyphenyl)phenyl]-1H-4-pyrazolyl} imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-1,3-thiazole-3-ylidene trihydrochloride

2-(6-bromoimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1,3-thiazole (製造例 57 化合物) 50 mg と 3-(4-methoxyphenyl)-1-triethyl

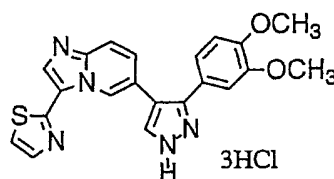
ル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例27化合物）110mgから実施例29と同様の反応により、2- {6- [3- (4-メトキシフェニルフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} -1, 3-チアゾール120mgを無色アモルファスとして得た。これを実施例79と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物37mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.75(s, 3H), 6.95(d, J=8.6Hz, 2H), 7.39(d, J=8.6Hz, 2H), 7.85(d, J=3.2Hz, 1H), 7.86(d, J=9.2Hz, 1H), 7.90(d, J=3.2Hz, 1H), 7.98(d, J=9.2Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.89(s, 1H), 9.72(s, 1H)

MS m/e(ESI)374(MH<sup>+</sup>)

実施例112



2- {6- [3- (3, 4-ジメトキシフェニルフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -1, 3-チアゾール · 3塩酸塩

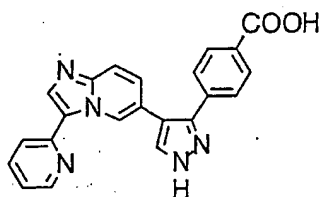
2- (6-プロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール（製造例57化合物）50mgと3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例29化合物）110mgを実施例29と同様に反応させて2- {6- [3- (3, 4-ジメトキシフェニルフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -1, 3-チアゾール85mgを無色アモルファスとして得た。これを実施例79と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物32mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.62(s, 3H), 3.76(s, 3H), 6.95(s, 2H), 7.07(s, 1H), 7.83(d, J=3.2Hz, 1H), 7.90(d, J=3.2Hz, 1H), 7.91(dd, J=1.6, 9.2Hz, 1H), 7.98(d, J=9.2Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.88(s, 1H), 9.73(s, 1H)

MS m/e(ESI)404(MH<sup>+</sup>)

実施例 1 1 3



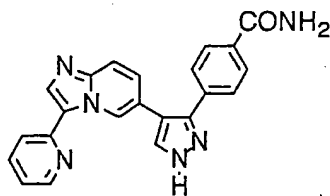
4 - {4 - [3 - (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1 H-3-ピラゾリル} 安息香酸

実施例 8 4 と同様にして、実施例 4 6 で得られた 4 - {4 - [3 - (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-3-ピラゾリル} 安息香酸 40 mg から標題化合物 20 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.18(dd, J=6.0, 5.2Hz, 1H), 7.28(brd, J=8.4Hz, 1H), 7.37(d, J=8.0Hz, 2H), 7.65(d, J=9.6Hz, 1H), 7.82(m, 4H), 7.93(d, J=8.0Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.42(d, J=4.4Hz, 1H), 9.88(brs, 1H)

実施例 1 1 4



4 - {4 - [3 - (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1 H-3-ピラゾリル} ベンズアミド

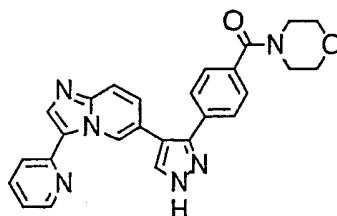
実施例 8 4 と同様にして、実施例 4 7 で得られた 4 - {4 - [3 - (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-3-ピラゾリル} ベンズアミド 40 mg から標題化合物 20 mg を無色結晶として得た。

リル} ベンズアミド 112 mg から標題化合物 19 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.10(ddd, J=5.2, 0.8, 0.8Hz, 1H), 7.33(m, 2H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.68(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.83(m, 3H), 7.95(d, J=8.4Hz, 2H), 8.35(d, J=4.4Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 9.87(brs, 1H)

実施例 115



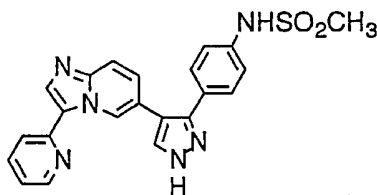
モルホリノ (4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1H-3-ピラゾリル} フェニル) メタノン

実施例 48 で得られたモルホリノ (4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3-ピラゾリル} フェニル) メタノン 50 mg から標題化合物 21 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.10(ddd, J=5.2, 0.8, 0.8Hz, 1H), 7.33(m, 2H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.68(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.83(m, 3H), 7.95(d, J=8.4Hz, 2H), 8.35(d, J=4.4Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 9.87(brs, 1H)

実施例 116



N- (4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1H-3-ピラゾリル} フェニル) メタンスルホンアミド

実施例 84 と同様にして、実施例 48 で得られた N- (4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3

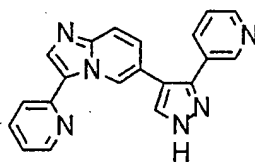


ーピラゾリル} フェニル) メタンスルホンアミド 1.4 mg から標題化合物 5. 2 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.30(s, 3H), 7.08(q, J=4.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.26(d, J=8.0Hz, 2H), 7.61(d, J=8.0Hz, 2H), 7.67(m, 2H), 7.75(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.48(d, J=4.8Hz, 1H), 9.98(brs, 1H)

実施例 117



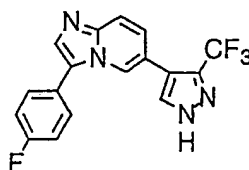
3-(2-ピリジル) - 6 - [3-(3-ピリジル) - 1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

製造例 63 で得られた 6-ブロモ-3-(2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 55 mg、3-(3-ピリジル) - 1-トリチル-1H-4-ピラゾリル ボロン酸 173 mg を実施例 29 と同様に反応させて得られた 3-(2-ピリジル) - 6 - [3-(3-ピリジル) - 1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジンを実施例 84 と同様にしてトリチル基の脱保護を行い、標題化合物 36 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.13(m, 1H), 7.20(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 7.67(d, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.71(m, 2H), 7.84(dt, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.45(m, 1H), 8.59(dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 8.87(d, J=1.6Hz, 1H), 9.98(s, 1H)

実施例 118



3-(4-フルオロフェニル) - 6 - (3-トリフルオロメチル-1H-4-ピラ

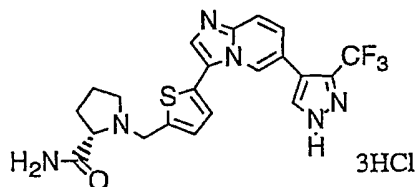
ゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

実施例 84 と同様にして、実施例 8 で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 86 mg から標題化合物 30 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.37(m, 3H), 7.73(m, 4H), 8.33(s, 1H), 8.43(s, 1H), 13.85(brs, 1H)

## 実施例 119



(2S)-1-({5-[6-(3-トリフルオロメチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル]-2-チエニル}メチル)テトラヒドロ-1H-2-ピロールカルボキシアミド・3塩酸塩

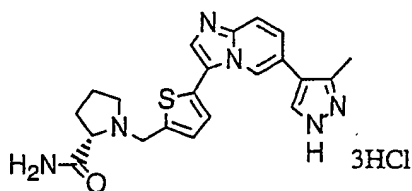
実施例 67 と同様の方法により、実施例 37 で得た (2S)-1-({5-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル]-2-チエニル}メチル)テトラヒドロ-1H-2-ピロールカルボキシアミド 130 mg から標題化合物 77 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.80-1.97(m, 2H), 2.00-2.14(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 3.23-3.62 (m, 2H), 4.16-4.24(m, 1H), 4.63(d, J=13.6Hz, 1H), 4.73(d, J=13.6Hz, 1H), 7.46(d, J=3.6Hz, 1H), 7.58(d, J=3.6Hz, 1H), 7.65-7.76(m, 2H), 7.96(d, J=9.2Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.406(s, 1H), 8.60(s, 1H)

MS m/e (ESI) 461 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 120



(2S)-1-({5-[6-(3-methyl-1H-4-pyrazolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-2-ethenyl}methyl)tetrahydro-1H-2-pyrrolinecarboxamide・3塩酸塩

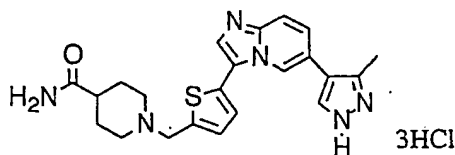
実施例29と同様にして、3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例30化合物）110mgと(2S)-1-{{5-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-チエニル}メチル}テトラヒドロ-1H-2-ピロールカルボキシアミド（製造例61化合物）82mgから(2S)-1-({5-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-チエニル}メチル)テトラヒドロ-1H-2-ピロールカルボキシアミド146mg（フィルム）を得た。これを実施例79と同様の方法でトリチル基を脱保護し、標題化合物74mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.0-1.98(m, 2H), 2.02-2.17(m, 1H), 2.42(s, 3H), 3.03-3.70(m, 3H), 4.26(t, J=8.0Hz, 1H), 4.67(d, J=13.6Hz, 1H), 4.78(d, J=13.6Hz, 1H), 7.51(d, J=3.6Hz, 1H), 7.66-7.72(m, 2H), 8.00-8.12(m, 4H), 8.40(s, 1H), 8.58(s, 1H)

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>)

実施例121

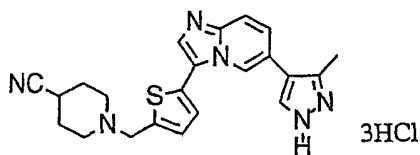


1-({5-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-チエニル}メチル)-4-ピペリジンカルボキシアミド・3塩酸塩

実施例 79 と同様にして、実施例 39 で得た 1- ( { 5- [ 6- ( 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [ 1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) -4-ピペリジンカルボキシアミド 125mg から標題化合物 33mg を無色結晶として得た。

MS *m/e* (ESI) 421 (*MH*<sup>+</sup>)

実施例 122

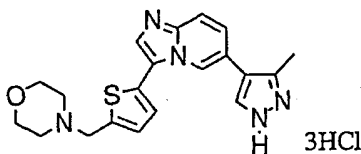


1- ( { 5- [ 6- ( 3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [ 1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) -4-ピペリジンカルボニトリル・3塩酸塩

実施例 79 と同様にして、実施例 40 で得た 1- ( { 5- [ 6- ( 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [ 1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) -4-ピペリジンカルボニトリル 100mg から標題化合物 35mg を無色結晶として得た。

MS *m/e* (ESI) 403 (*MH*<sup>+</sup>)

実施例 123



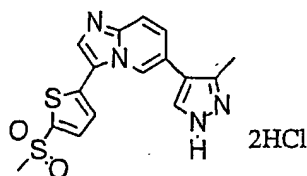
4- ( { 5- [ 6- ( 3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [ 1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) モルホリン・3塩酸塩

実施例 79 と同様にして、実施例 38 で得られた 4- ( { 5- [ 6- ( 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [ 1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) モルホリン 190mg から標題化合物 112mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$ : 2.43(s, 3H), 3.05-3.20(m, 2H), 3.30-3.40(m, 2H), 3.80-4.05(m, 4H), 4.68(s, 2H), 7.64(d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.74(d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 8.06-8.12(m, 2H), 8.19(d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 8.54(s, 1H), 8.67(s, 1H)

#### 実施例 1 2 4



#### 6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

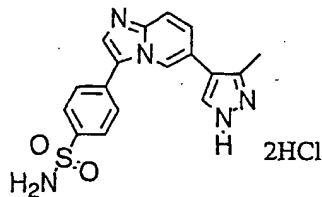
実施例 7 9 と同様にして、実施例 4 1 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 85 mg から標題化合物 38 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.42(s, 3H), 3.46(s, 3H), 7.86(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00-8.07(m, 3H), 8.49(s, 1H), 8.67(t,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H)

MS m/e (ESI) 359 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 1 2 5



#### 4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-ベンゼンスルホンアミド・2塩酸塩

実施例 7 9 と同様にして、実施例 4 2 で得られた 4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-ベンゼンスルホンアミド 68 mg から標題化合物 40 mg を無色結晶として

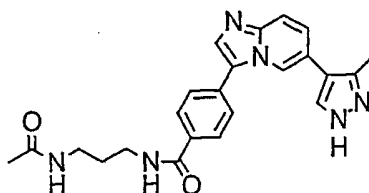
得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.40(s, 3H), 7.58(s, 2H), 8.01-8.08(m, 5H), 8.11(d, J=9.2Hz, 1H), 8.19(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.69(s, 1H)

MS m/e (ESI) 354 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 2 6



N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

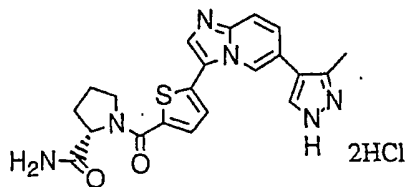
実施例 8 9 と同様にして、実施例 4 4 で得られた N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド 6 5 m g から標題化合物 1 2 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.64(quint, J=6.8Hz, 2H), 1.79(s, 3H), 2.37(brs, 3H), 3.05-3.12(m, 2H), 3.24-3.32(m, 2H), 7.49(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.70(d, J=9.2Hz, 1H), 7.76(brs, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 2H), 7.85(s, 1H), 7.87(t, J=5.2Hz, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 2H), 8.50(s, 1H), 8.55(t, J=5.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 417 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 2 7



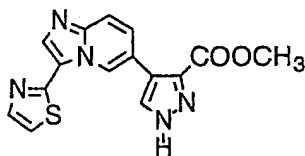
(2S)-1-({5-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-チエニル}カルボニル)テトラヒドロ-1H

−2−ピロールカルボキシアミド・3塩酸塩

製造例 48 で得られた 6−(3−メチル−1−トリチル−1*H*−4−ピラゾリル)−3−(1, 1, 1−トリブチルスタニル) イミダゾ [1, 2−*a*] ピリジン 140 mg と (2*S*)−1−{ [5−(6−プロモイミダゾ [1, 2−*a*] ピリジン−3−イル) −2−チエニル] カルボニル} テトラヒドロ−1*H*−2−ピロールカルボキシアミド 45 mg を実施例 96 と同様に反応させ、(2*S*)−1−( {5−[6−(3−メチル−1−トリチル−1*H*−4−ピラゾリル) イミダゾ [1, 2−*a*] ピリジン−3−イル] −2−チエニル} カルボニル) テトラヒドロ−1*H*−2−ピロールカルボキシアミド 95 mg をフィルムとして得た。これを実施例 79 と同様にしてトリチル基を脱保護し、標題化合物 48 mg を無色結晶として得た。

MS *m/e* (ESI) 421 (*MH*<sup>+</sup>)

実施例 128

メチル 4−[3−(1, 3−チアゾール−2−イル) イミダゾ [1, 2−*a*] ピリジン−6−イル] −1*H*−3−ピラゾールカルボキシレート

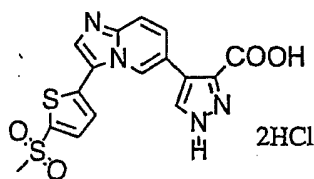
実施例 84 と同様にして、実施例 45 で得られたメチル 4−[3−(1, 3−チアゾール−2−イル) イミダゾ [1, 3−*a*] ピリジン−6−イル] −1−トリチル−1*H*−3−ピラゾールカルボキシレート 50 mg から標題化合物 18 mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.76(s, 3H), 7.53-7.70(m, 1H), 7.76(d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.97(d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.18-8.28((m, 1H), 8.35(s, 1H), 9.73(s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 326 (*MH*<sup>+</sup>)

実施例 129



4- {3- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン- 6-イル} - 1 H- 3-ピラゾールカルボン酸・ 2 塩酸塩

実施例 45 と同様にして、メチル 4- (4, 4, 5, 5, -テトラメチル- 1, 3, 2-ジオキサボロラン- 2-イル) - 1-トリチル 1 H-ピラゾールカルボキシレート 600 mg と製造例 59 で得られた 6-ブromo- 3- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン 214 mg からメチル 4- {3- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン- 6-イル} - 1-トリチル- 1 H- 3-ピラゾールカルボキシレート 360 mg を無色固体として得た。これをテトラヒドロフラン 2 mL とメタノール 1 mL に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 0.75 mL を加え室温で 1 時間攪拌した。2 N 塩酸 0.75 mL を加え中和後、酢酸エチルで抽出し溶媒を減圧留去して、4- {3- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン- 6-イル} - 1-トリチル- 1 H- 3-ピラゾールカルボン酸 320 mg を無色結晶として得た。4- {3- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン- 6-イル} - 1-トリチル- 1 H- 3-ピラゾールカルボン酸 34 mg を実施例 79 と同様の方法で、トリチル基を脱保護して、標題化合物 15 mg を無色結晶として得た。

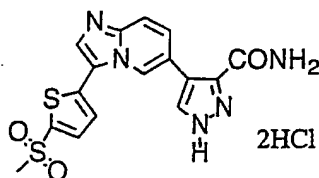
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.46(s, 3H), 7.81(d, J=4.4Hz, 1H), 7.96(d, J=9.2Hz, 1H), 7.97(d, J=4.4Hz, 1H), 8.03(d, 9.2Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.44(s, 1H), 9.18(s, 1H)

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

実施例 130





4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1H-3-ピラゾールカルボキサミド・2塩酸塩

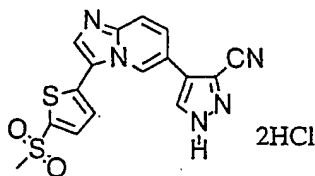
4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボン酸 40 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 37 mg、1-オキシベンゾトリアゾール 26 mg、塩化アンニウム 17 mg、トリエチルアミン 0.077 mL、N,N-ジメチルホルムアミド 3 mL の混合液を室温で一晩放置した。溶媒を減圧留去して、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製して、4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボキサミド 22 mg を無色結晶として得た。これを実施例 79 と同様の方法で、トリチル基を脱保護して、標題化合物 14 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.48(s, 3H), 7.51(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.88(d, J=4.0Hz, 1H), 7.99(d, J=9.2Hz, 1H), 8.00(d, J=4.0Hz, 1H), 8.17(d, J=9.2Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.52(s, 1H), 9.60(s, 1H)

MS m/e (ESI) 388 (MH<sup>+</sup>)

実施例 131



4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1H-3-ピラゾールカルボニトリル・2塩酸塩

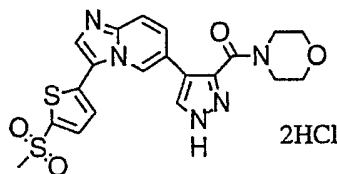
実施例 130 化合物の合成過程で得られた 4- {3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル} -1-トリチル-1*H*-3-ピラゾールカルボキサミド 78 mg、無水トリフルオロ酢酸 0.044 mL、ピリジン 0.035 mL を実施例 36 と同様に反応させ、4- {3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル} -1-トリチル-1*H*-3-ピラゾールカルボニトリル 72 mg を淡黄色結晶として得た。これを実施例 84 と同様にしてトリチル基を脱保護し、標題化合物 2 2 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.41(s, 3H), 7.69(dd, *J*=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.74(d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.87(d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.92(d, 4.0Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.92(s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 370 (MH<sup>+</sup>)

実施例 132



(4- {3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル} -1*H*-3-ピラゾール) (モルホリン) メタノン・2塩酸塩

実施例 129 化合物の合成過程で得られた 4- {3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル} -1-トリチル-1*H*-3-ピラゾールカルボン酸 40 mg、モルホリン 6 μL、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 13.4 mg、1-オキシベンゾトリアゾール 9.4 mg を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 3 mL 中で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製して (4- {3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル} -1-トリチル-1*H*-3

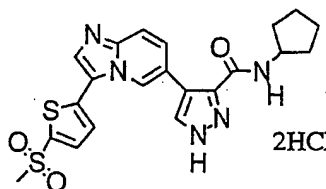
ーピラゾール) (モルホリノ) メタノン 30 mg を淡褐色結晶として得た。これを実施例 79 と同様の方法でトリチル基を脱保護して、標題化合物 18 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.40-3.80(m, 8H), 3.46(s, 3H), 7.76(d, J=3.6Hz, 1H), 7.97(s, 2H), 8.03(d, J=3.6Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.90(s, 1H)

MS m/e (ESI) 458 (MH<sup>+</sup>)

実施例 133



N3-シクロペンチル-4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1H-3-ピラゾールカルボキサミド・2塩酸塩

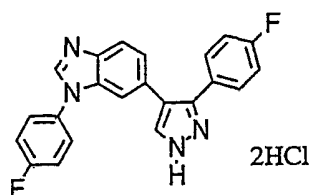
実施例 132 と同様の方法で、4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボン酸 40 mg、シクロペンチルアミン 5.9 mg から、N3-シクロペンチル-4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボキサミド 40 mg を淡褐色フィルムとして得た。これを実施例 79 と同様にしてトリチル基を脱保護して、標題化合物 22 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.44-1.60(m, 4H), 1.60-1.74(m, 2H), 1.78-1.92(m, 2H), 3.46(s, 3H), 4.14-4.24(m, 1H), 7.86(d, 4.0Hz, 1H), 7.98(d, J=9.6Hz, 1H), 8.01(d, J=4.0Hz, 1H), 8.14(d, J=9.6Hz, 1H), 8.25(d, J=7.6Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.50(s, 1H), 9.40(s, 1H)

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>)

実施例 134



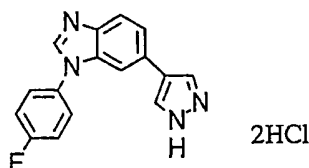
1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-  
ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール・2塩酸塩

製造例65で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール0.3g、4-フルオロフェニルボロン酸0.16g、酢酸銅(II)0.16gとピリジン0.093mL、4Åモレキュラーシーブス0.21g、ジクロロメタン6mLの混合液を室温で96時間攪拌した。セライトにて濾過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール33mgを無色オイルとして得た。このものを実施例84と同様にして、トリチル基を脱保護し、さらにNAMシリカゲルクロマトグラフィー（NAM200Hシリカゲル、ナム研究所社製）（酢酸エチル／メタノール）で精製した。残渣をメタノールに溶解して4N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて溶媒を減圧留去して標題化合物19mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 7.18-7.25 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 5H), 7.68-7.73 (m, 3H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.17 (s, 1H)

実施例135



1-(4-フルオロフェニル)-6-(1H-4-ピラゾリル)-1H-ベンゾ[d]  
イミダゾール・2塩酸塩

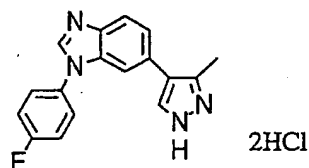
実施例 29 と同様の方法により、製造例 70 で得られた化合物 1-(4-フルオロフェニル)-6-ヨード-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール 30mg と 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 47mg から 1-(4-フルオロフェニル)-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾールを得た 40mg。このものを実施例 84 と同様に、トリチル基を脱保護し、さらに NAM シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製した。残渣をメタノールに溶解し 4*N* 塩酸-酢酸エチル溶液 2mL を加え、溶媒を減圧留去して標題化合物 17mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.43-7.58(m, 4H), 7.67-7.78(m, 5H), 8.44(s, 1H)

MS m/e (ESI) 279 (MH<sup>+</sup>)

実施例 136



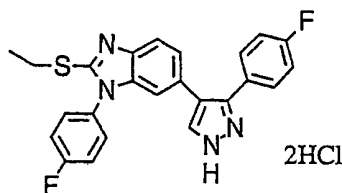
1-(4-フルオロフェニル)-6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール・2 塩酸塩

製造例 70 で得られた化合物 1-(4-フルオロフェニル)-6-ヨード-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール 30mg と 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 49mg から実施例 135 と同様の方法により、標題化合物 21mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.36(s, 3H), 7.52-7.60(m, 2H), 7.63(s, 1H), 7.70(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.87-7.92(m, 2H), 7.94(d, J=9.2Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 9.65(s, 1H)

実施例 137



2-(エチルスルファニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール・2塩酸塩

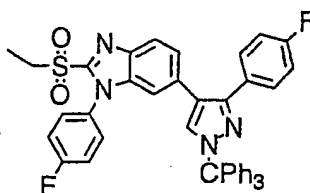
製造例 73 で得られた 2-(エチルスルファニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 7.2 g、4-フルオロフェニルボロン酸 3.5 g、酢酸銅(II) 3.4 g、ピリジン 2.0 mL、4 Åモレキュラーシーブス 4.6 g、ジクロロメタン 140 mL の混合液を室温で 96 時間攪拌した。セライトで濾過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して 2-(エチルスルファニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 1.06 g を無色結晶として得た。2-(エチルスルファニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 30 mg を実施例 67 と同様の方法によりトリチル基を脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 13 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.35(t, J=7.6Hz, 3H), 3.28(q, J=7.6Hz, 2H), 6.83(s, 1H), 7.14-7.21(m, 3H), 7.33-7.42(m, 4H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.57(d, J=8.4Hz, 1H), 7.89(s, 1H)

MS m/e (ESI) 433 (MH<sup>+</sup>)

実施例 138



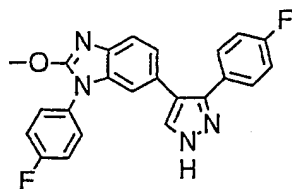
2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

実施例136記載の方法で合成された2-(エチルスルファニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール1.03gをジクロロメタン17mLに溶解し、氷冷下3-クロロ過安息香酸1.2gを加えて室温で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物1.05gを淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.23(t, J=7.6Hz, 3H), 3.56(q, J=7.6Hz, 2H), 6.83(br, 1H), 7.08-7.18(m, 8H), 7.26-7.40(m, 11H), 7.50-7.56(m, 3H), 7.60-7.63(m, 1H), 7.66-7.71(m, 1H), 7.81-7.85(m, 1H), 7.86-7.90(m, 1H)

実施例139



1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-2-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

実施例138で得られた2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラ

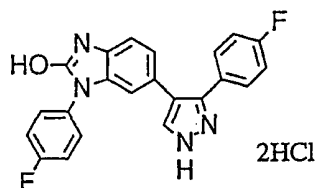
ゾリル] - 1 *H*-ベンゾ [d] イミダゾール 50 mg をテトラヒドロフラン 0.5 mL, メタノール 3 mL に溶解させて、水素化ナトリウム 28 mg を加えて窒素雰囲気下 3 時間加熱還流した。冷却後、水と酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して 1 - (4-フルオロフェニル) - 6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1-トリチル - 1 *H*-4-ピラゾリル] - 2-メトキシ - 1 *H*-ベンゾ [d] イミダゾールを得た。このものを実施例 84 と同様にして、トリチル基を脱保護し、さらに NAM シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製して標記化合物 18 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 4.08(s, 3H), 6.84-6.88(m, 1H), 7.06-7.18(m, 2H), 7.20-7.52(m, 8H), 7.95(br, 1H)

MS m/e(ESI) 403(MH<sup>+</sup>)

実施例 140



1 - (4-フルオロフェニル) - 6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 *H*-4-ピラゾリル] - 1 *H*-ベンゾ [d] イミダゾール - 2-オール ・ 2 塩酸塩

実施例 139 で得られた 1 - (4-フルオロフェニル) - 6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 *H*-4-ピラゾリル] - 2-メトキシ - 1 *H*-ベンゾ [d] イミダゾール 15 mg をメタノールに溶解し 4 N 塩酸 - 酢酸エチル溶液 2 mL を加えて溶媒を減圧留去。残渣をメタノール/エーテルで結晶化後酢酸エチルで洗浄し標題化合物 12 mg を無色結晶として得た。

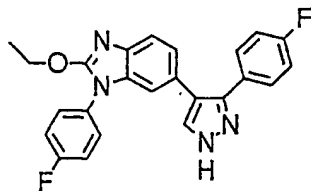
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.70(s, 1H), 6.97-7.04(m, 2H), 7.16-7.29(m, 4H), 7.36-7.46(m, 4H), 7.84(s, 1H), 11.15(s, 1H)



MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 4 1



2-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

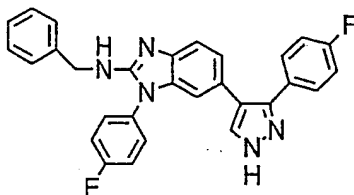
実施例 1 3 8 で得られた 2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 50 mg、テトラヒドロフラン 0.5 mL、エタノール 3 mL、水素化ナトリウム 28 mg から実施例 1 3 9 と同様の方法により、標題化合物 20 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.34(t, J=7.2Hz, 3H), 4.52(q, J=7.2Hz, 2H), 6.85-6.89(m, 1H), 7.06-7.18(m, 2H), 7.20-7.52(m, 8H), 7.95(br, 1H)

MS m/e(ESI) 417(MH<sup>+</sup>)

実施例 1 4 2



N2-ベンジル-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

実施例 1 3 8 で得られた 2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 40 mg にベンジルアミン 1 mL を加えて 150℃ で 24 時間攪拌した。反応物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキ

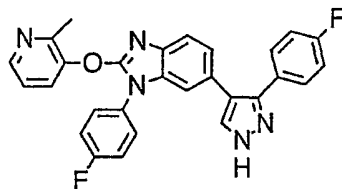
サン／酢酸エチル)で精製して*N*2-ベンジル-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン26mgを得た。このものを実施例84と同様の方法によりトリチル基を脱保護し、さらにNAMシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製して標題化合物18mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 4.49-4.53(m, 2H), 6.54-6.58(m, 1H), 6.90-7.02(m, 2H), 7.08-7.50(m, 14H)

MS m/e(ESI) 478 (MH<sup>+</sup>)

実施例143



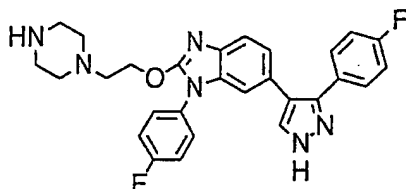
1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-2-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール

実施例138で得られた 2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール40mgを*N,N*-ジメチルホルムアミド2mLに溶解させて、水素化ナトリウム6.8mgを加えて20分間攪拌し、2-メチル-3-ピリジノール3mLを加えて80℃で3時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)で精製して1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-2-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾールを得た。このものを実施例84と同様の方法によりトリチル基を脱保護し、さらにNAMシリカゲルクロ

マトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製して標題化合物 6 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 4 4



1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-2-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

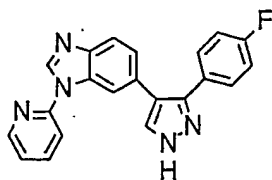
実施例 1 3 8 で得られた 2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 50 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL、水素化ナトリウム 8.5 mg、2-ピペラジン-1-イル-1-エタノール 28 mg を用いて実施例 1 4 3 と同様の操作を行い、標題化合物 13 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.26-2.36 (br, 4H), 2.57-2.68 (m, 6H), 4.55-4.60 (m, 2H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.07-7.24 (m, 3H), 7.27-7.52 (m, 8H)

MS m/e (ESI) 501 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 4 5



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1-(2-ピリジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

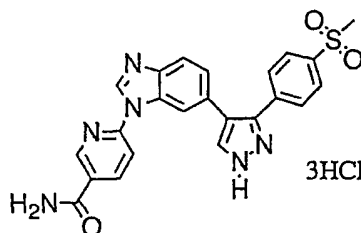
製造例 65 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール 0.32 g、炭酸カリウム 0.42 g、2-ブロモピリジン 1.73 mL を *N,N*-ジメチルホルムアミド 6 mL 中、30℃ で 30 時間攪拌した。水、塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加えて、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -1- (2-ピリジル) -1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール 0.3 g を得た。このものを実施例 84 と同様の方法によりトリチル基を脱保護し、得られた固体を *NAM* シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製して標題化合物 51 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.10-7.30 (m, 3H), 7.38-7.50 (m, 4H), 7.71 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.98-8.05 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.46-8.52 (m, 1H), 8.93 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 356 (MH<sup>+</sup>)

実施例 146



6- (6- {3- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1*H*-4-ピラゾリル} -1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ニコチンアミド・3塩酸塩

製造例 105 と同様の方法により 5-ブロモ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾールと 6-クロロニコチン酸アミドから調製された 6- (6-ブロモ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ニコチン酸アミドと 6- (5-ブロモ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ニコチン酸アミドの 1 : 1 の位置異性体の混合物 0.2 g および 3- [4- (メチルスルファニル) フェニル] -1-トリチル

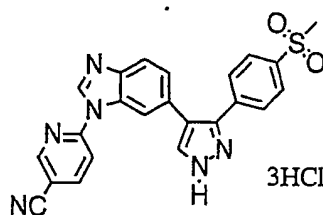
—1 *H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 26 化合物）0.36 g を実施例 29 と同様の方法で反応を行い、6-（6-（3-（4-（メチルスルファニル）フェニル）-1-トリチル-1 *H*-4-ピラゾリル）-1 *H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-1-イル）ニコチンアミドと6-（5-（3-（4-（メチルスルファニル）フェニル）-1-トリチル-1 *H*-4-ピラゾリル）-1 *H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-1-イル）ニコチンアミドの混合物として褐色アモルファス0.39 gを得た。このものをテトラヒドロフラン10 mL、メタノール5 mLに溶解し、オキソン0.17 gを水3 mLに溶解した溶液を加えて室温で2時間攪拌した。水、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて0.5時間攪拌した後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をNAMシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール）で精製して位置異性体を分離し、6-（6-（3-（4-（メチルスルフィニル）フェニル）-1-トリチル-1 *H*-4-ピラゾリル）-1 *H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-1-イル）ニコチンアミド0.14 gを無色アモルファスとして得た。このものをテトラヒドロフラン6 mL、メタノール3 mLに溶解し、オキソン0.13 gを水2 mLに溶解した溶液を加えて室温で2時間攪拌した。水、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて0.5時間攪拌した後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して6-（6-（3-（4-（メチルスルホニル）フェニル）-1-トリチル-1 *H*-4-ピラゾリル）-1 *H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-1-イル）ニコチンアミド0.15 gを無色アモルファスとして得た。このものを実施例 67 と同様の方法によりトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物62 mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.23(s, 3H), 7.30-7.34(m, 1H), 7.64-7.70(m, 4H), 7.84-7.90(m, 2H), 8.04(s, 1H), 8.09(d, J=8.4Hz, 1H), 8.34-8.38(m, 1H), 8.45-8.49(m, 1H), 9.05-9.07(m, 1H)

MS m/e(ESI)459(MH<sup>+</sup>)

実施例 147



6-(6-(3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイド・3塩酸塩

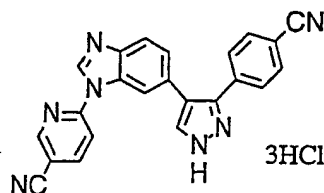
製造例105で得られた、6-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイドと6-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイドの1:1の位置異性体の混合物0.2gと3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例26化合物)0.38gとを実施例29と同様に反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で異性体を分離して6-(6-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイド0.17gを無色アモルファスとして得た。これを実施例29と同様の方法により、オキシソンの酸化して、6-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイド0.17を淡褐色アモルファスとして得た。これを実施例67と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物42mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.21(s, 3H), 7.32(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.64-7.70(m, 2H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.86-7.89(m, 2H), 8.05(s, 1H), 8.16(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 8.32(d, J=1.6Hz, 1H), 8.53(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 8.88(dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 9.25(s, 1H)

MS m/e (ESI) 441 (MH<sup>+</sup>)

実施例148



6-{6-[3-(4-シアノフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ニコチノニトリル・3塩酸塩

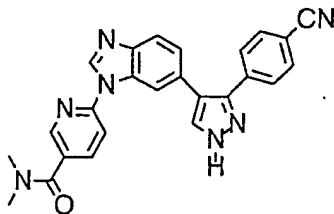
製造例105で得られた、6-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイドと6-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイドの1-1の位置異性体の混合物および3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例32化合物)0.32gを実施例29と同様に反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で異性体を分離して6-{6-[3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ニコチノニトリルを無色アモルファスとして得た。このものを実施例67と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物52mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.27(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.59(d, J=8.6Hz, 2H), 7.75(d, J=8.0Hz, 1H), 7.79(d, J=8.6Hz, 2H), 8.03(s, 1H), 8.18(d, J=8.6Hz, 1H), 8.34(d, J=1.4Hz, 1H), 8.55(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 8.91(d, J=2.4Hz, 1H), 9.26(s, 1H)

MS m/e(ESI)388(MH<sup>+</sup>)

実施例149



N3,N3-ジメチル-6-{6-[3-(4-シアノフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ニコチンアミド・3塩酸

## 塩

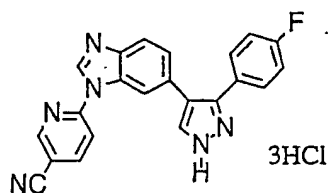
*N*3, *N*3-ジメチル-6-クロロニコチンアミドと5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾールから製造例105と同様にして合成した、*N*3, *N*3-ジメチル-6-(6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ニコチンアミドと*N*3, *N*3-ジメチル-6-(5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ニコチンアミドの1:1の位置異性体、および3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例32化合物)0.24gを実施例29と同様に反応させ、*N*3, *N*3-ジメチル-6-{6-[3-(4-シアノフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-1-トリチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ニコチンアミドと*N*3, *N*3-ジメチル-6-{5-[3-(4-シアノフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-1-トリチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ニコチンアミドの混合物を無色アモルファスとして得た。このものを実施例84と同様の方法でトリチル基の脱保護を行い、さらに逆相液体クロマトグラフィー(WAKO PAK ODSカラム、容離液:水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸)で異性体を分離した。メタノール溶液中、4*N*塩酸/酢酸エチル溶液を加え、溶媒を減圧留去して塩酸塩とし標題化合物42mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.98(s, 3H), 3.02(s, 3H), 7.33(d, J=8.8Hz, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 2H), 7.76-7.83(m, 3H), 8.02(d, J=8.4Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.14(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.53(d, J=2.2Hz, 1H), 9.44(s, 1H)

MS m/e(ESI) 434 (MH<sup>+</sup>)

実施例150



6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-1*H*-ベン



ンゾ [d] イミダゾール-1-イル} - 3-ピリジルシアナイド・3 塩酸塩

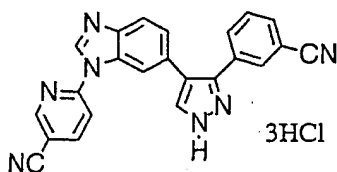
製造例 105 で得られた 6- (6-ブロモ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) - 3-ピリジルシアナイドと 6- (5-ブロモ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) - 3-ピリジルシアナイドの 1 : 1 の位置異性体の混合物 (1.97g) および 3- (4-フルオロフェニル) - 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (実施例 25 化合物) 3.54 g を実施例 29 と同様に反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で異性体を分離して、6- {6- [3- (4-フルオロフェニル) - 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] - 1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル} - 3-ピリジルシアナイド 1.94 g を淡褐色アモルファスとして得た。このものを実施例 67 と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 0.95 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.16-7.24(m, 2H), 7.33(dd, J=1.6Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.40-7.46(m, 2H), 7.75(d, J=8.2Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 8.19(d, J=8.6Hz, 1H), 8.33(d, J=1.6Hz, 1H), 8.58(dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 8.92(d, J=2.2Hz, 1H), 9.47(s, 1H)

MS m/e(ESI)381(MH<sup>+</sup>)

実施例 151



6- {6- [3- (3-シアノフェニル) - 1*H*-4-ピラゾリル] - 1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル} ニコチノニトリル・3 塩酸塩

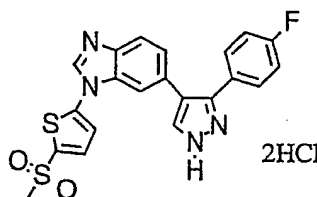
製造例 105 で得られた 6- (6-ブロモ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) - 3-ピリジルシアナイドと 6- (5-ブロモ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) - 3-ピリジルシアナイドの 1 : 1 の位置異性体の混合物 0.15 g と 3- (3-シアノフェニル) - 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロ

ン酸（製造例 33 化合物） 0.27 g から実施例 150 と同様の操作を行い標題化合物 34 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.20-7.30(m, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.67-7.88(m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.50-8.59 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)

実施例 152



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル } - 2 - チエニルメチルスルフォン ・ 2 塩酸塩

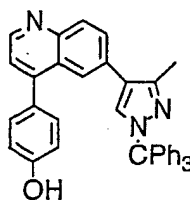
5 - ( 6 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 2 - チエニルメチルスルフォンと 5 - ( 5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 2 - チエニルメチルスルフォンの 1 : 1 の位置異性体の混合物 0.14 g と 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸（製造例 25 化合物） 0.23 g から実施例 150 と同様の操作を行い、標題化合物 24.5 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.42 (s, 3H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.32 (dd, J=1.2Hz, J=8.4Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.57 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>)

実施例 153



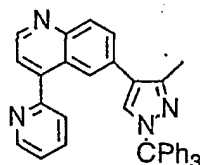
4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]  
フェノール

製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 180 mg、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノール 80 mg、炭酸カリウム 83 mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム 18 mg、1, 2-ジメトキシエタン 15 mL の混合物を窒素気流下一夜加熱還流した。反応液を冷却後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物 9.6 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.35(s, 3H), 7.20(m, 7H), 7.31(m, 9H), 7.46(m, 3H), 7.61(m, 2H), 7.72(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.75(d, J=2.0Hz, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.90(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 154



6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-(2-ピリジル)キノリン

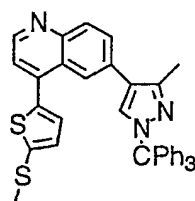
製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 67 mg、2-(トリ-*n*-ブチルスタニル) ピリジン 74 mg、キシレン 10 mL の混合物を窒素気流下撹拌しながら、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム 10 mg を加え、次いで 1

20℃で5時間攪拌した。さらに2-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジン30mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム5mgを追加し、同条件下で3時間攪拌した。反応液を冷却後酢酸エチル、無水硫酸ナトリウムを加えて攪拌した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物35mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 7.20(m, 7H), 7.30(m, 8H), 7.43(ddd, J=7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.51(d, J=4.4Hz, 1H), 7.65(m, 1H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.89(td, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(d, J=2.0Hz, 1H), 8.82(m, 1H), 8.93(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 155



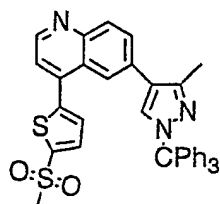
4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]-6-(3-メチルー1-トリチルー1H-4-ピラゾリル)キノリン

製造例91で得られた6-(3-メチルー1-トリチルー1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート240mg、トリブチル(5-メチルスルファニル-2-チエニル)スタナン(製造例46化合物)300mgを実施例154と同様に反応させ、標題化合物69mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.49(s, 3H), 2.60(s, 3H), 7.16(d, J=3.6Hz, 1H), 7.22(m, 8H), 7.32(m, 8H), 7.39(d, J=4.4Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.09(d, J=8.8Hz, 1H), 8.29(d, J=2.0Hz, 1H), 8.83(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 156



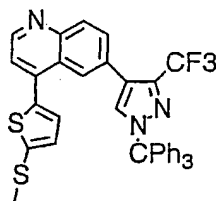
4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン

実施例155で得られた4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン67mgのテトラヒドロフラン溶液5mLに、室温でオキシソ86mgの水溶液1mLを加え1時間攪拌した。さらにオキシソ60mgを加え、一夜攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。次いで酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物35mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.46(s, 3H), 3.28(s, 3H), 7.20(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.39(d, J=3.6Hz, 1H), 7.43(d, J=4.4Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.76(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.82(d, J=3.6Hz, 1H), 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 8.91(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例157



4-(5-メチルスルファニル-2-チエニル)-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン

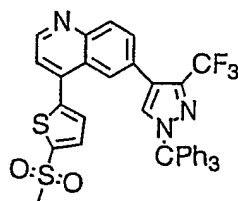
製造例93で得られた6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート261mg、トリブチ

ル（５－メチルスルファニル－２－チエニル）スタナン 300 mg を実施例 154 と同様に反応させ、標題化合物 106 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.60(s, 3H), 7.18(m, 7H), 7.34(m, 9H), 7.41(d, J=4.4Hz, 1H), 7.51(d, J=1.2Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 8.36(d, J=2.0Hz, 1H), 8.87(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 158



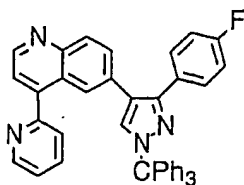
4-(5-メチルスルホニル-2-チエニル)-6-(3-トリフオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン

実施例 157 で得られた 4-(5-メチルスルファニル-2-チエニル)-6-(3-トリフオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン 104 mg、オキソン 253 mg を実施例 156 と同様に反応させ、標題化合物 60 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.28(s, 3H), 7.17(m, 7H), 7.35(m, 8H), 7.38(d, J=3.6Hz, 1H), 7.46(d, J=4.4Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.82(d, J=3.6Hz, 1H), 8.17(d, J=8.8Hz, 1H), 8.20(d, J=2.0Hz, 1H), 8.95(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 159



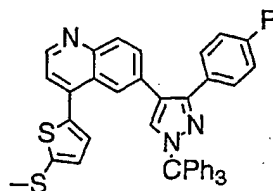
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-ピリジル)キノリン

製造例 95 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] -4-キノリルトリフルオロメタンスルホネート 100 mg、  
2- (トリ-n-ブチルスタニル) ピリジン 109 mg を実施例 154 と同様に反応させ、標題化合物 65 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.93(m, 2H), 7.24(m, 7H), 7.31(m, 10H), 7.40(m, 2H), 7.46(d, J=4.4Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.65(m, 2H), 7.85(d, J=1.6Hz, 1H), 8.09(d, J=8.8Hz, 1H), 8.63(m, 1H), 8.92(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 160



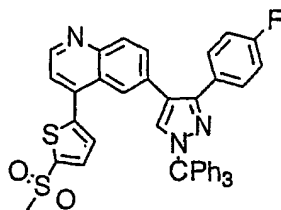
6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] -4- (5-メチルスルファニル-2-チエニル) キノリン

製造例 104 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] -4-キノリルトリフルオロメタンスルホネート 272 mg、  
トリブチル (5-メチルスルファニル-2-チエニル) スタナン 335 mg (製造例 46 化合物) を実施例 154 と同様に反応させ、標題化合物 84 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.55(s, 3H), 6.72(d, J=3.6Hz, 1H), 6.94(d, J=3.6Hz, 1H), 7.00(m, 2H), 7.25(m, 8H), 7.33(m, 8H), 7.44(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.66(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.81(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 161



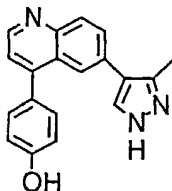
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)キノリン

実施例160で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(5-メチルスルファニル-2-チエニル)キノリン82mg、オキソン230mgを実施例156と同様に反応させ、標題化合物39mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.23(s, 3H), 6.83(d, J=3.6Hz, 1H), 7.02(m, 2H), 7.25(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.37(d, J=4.4Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.57(d, J=3.6Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.87(d, J=2.0Hz, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 8.88(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例162



4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]フェノール

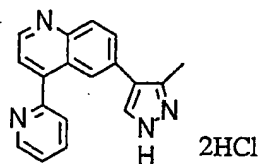
実施例153で得られた4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]フェノール9.5mg、5N塩酸0.13mL、テトラヒドロフラン1mL、メタノール1mLの混合物を室温で一夜攪拌した。反応液を冷却し、2N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。次いで酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物4mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)



$\delta$ : 2.39(s, 3H), 7.27(d,  $J=4.4$ Hz, 1H), 7.41(m, 2H), 7.56(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.68(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.78(dd,  $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.15(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.87(d,  $J=4.4$ Hz, 1H)

### 実施例 163



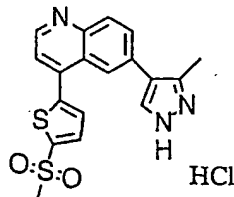
### 6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-(2-ピリジル)キノリン 2塩酸塩

実施例 154 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-(2-ピリジル)キノリン 33 mg、5 N 塩酸 0.48 mL、テトラヒドロフラン 3 mL、メタノール 3 mL の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を氷水で冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、4 N 塩酸-酢酸エチル 0.15 mL を加えた。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて生成した結晶を濾取し、標題化合物 19 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.40(s, 3H), 7.71(m, 1H), 8.05(d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 8.16(m, 3H), 8.35(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.48(dd,  $J=8.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.92(dd,  $J=4.8, 0.8$ Hz, 1H), 9.29(dd,  $J=5.6, 1.6$ Hz, 1H)

### 実施例 164



### 6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)キノリン塩酸塩

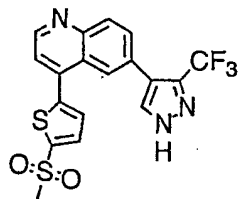
実施例 156 で得られた 4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]-6-

(3-メチルー1-トリチルー1*H*-4-ピラゾリル)キノリン 33 mg、トリフルオロ酢酸 0.5 mL、ジクロロメタン 2 mL の混合物を室温で一夜攪拌した。反応液を氷水で冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、4 N 塩酸-酢酸エチル 0.15 mL を加えた。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて生成した結晶を濾取し、標題化合物 13 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 3.45(s, 3H), 7.79(d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.79(d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.98(d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 8.12(dd, *J*=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.20(d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.99(d, *J*=4.8Hz, 1H)

実施例 165



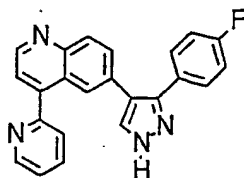
4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)-6-(3-トリフルオロメチルー1*H*-4-ピラゾリル)キノリン

実施例 158 で得られた 4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)-6-(3-トリフルオロメチルー1-トリチルー1*H*-4-ピラゾリル)キノリン 58 mg、トリフルオロ酢酸 1 mL、ジクロロメタン 3 mL の混合物を室温で一夜攪拌した。反応液を氷水で冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションし、結晶を濾取して標題化合物 18 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.29(s, 3H), 7.40(d,  $J=3.6$ Hz, 1H), 7.49(d,  $J=4.4$ Hz, 1H), 7.84(m, 3H), 8.21(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 8.25(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.99(d,  $J=4.4$ Hz, 1H)

#### 実施例 1 6 6



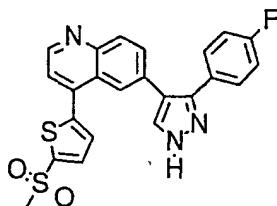
#### 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-ピリジル)キノリン

実施例 1 5 9 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-ピリジル)キノリン 63 mg、5 N 塩酸 0.8 mL を実施例 1 6 2 と同様に反応させ、標題化合物 20 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.01(m, 2H), 7.37(m, 4H), 7.49(d,  $J=4.4$ Hz, 1H), 7.72(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.92(d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 8.14(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.69(d,  $J=4.8$ Hz, 1H), 8.96(d,  $J=4.4$ Hz, 1H)

#### 実施例 1 6 7



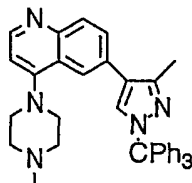
#### 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)キノリン

実施例 1 6 7 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)キノリン 39 mg、トリフルオロ酢酸 0.5 mL を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 14 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.25(s, 3H), 6.93(d, J=4.0Hz, 1H), 7.09(m, 2H), 7.42(m, 3H), 7.63(d, J=4.0Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.94(d, J=1.6Hz, 1H), 8.17(d, J=8.8Hz, 1H), 8.92(d, J=4.4Hz, 1H)

#### 実施例 168



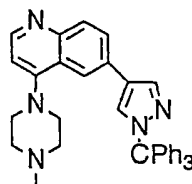
#### 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン

製造例 74 で得られた 6-ブロモ 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン 153 mg、3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 30 化合物）239 mg、炭酸ナトリウム 152 mg、トルエン 5 mL、エタノール 10 mL、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 15 mg の混合物を窒素気流下で 3 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び無水硫酸マグネシウムを加えて攪拌した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物 248 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.45(s, 3H), 2.55(s, 3H), 2.70(m, 4H), 3.39(m, 4H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.23(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.64(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.00(d, J=2.0Hz, 1H), 8.67(d, J=5.2Hz, 1H)

#### 実施例 169



#### 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(1-トリチル-1H-4-ピラ

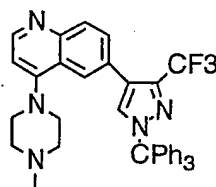
ゾリル) キノリン

製造例 74 で得られた 6-ブロモ 4-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン 153 mg と 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 230 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 187 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.44(s, 3H), 2.69(m, 4H), 3.26(m, 4H), 6.82(d, J=5.2Hz, 1H), 7.23(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.65(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 170



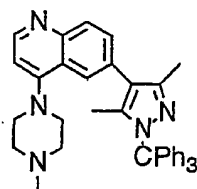
4-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キノリン

製造例 74 で得られた 6-ブロモ 4-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン 62 mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 425 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 126 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.42(s, 3H), 2.70(m, 4H), 3.27(m, 4H), 6.86(d, J=5.2Hz, 1H), 7.20(m, 7H), 7.35(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.58(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(d, J=2.0Hz, 1H), 8.70(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 171



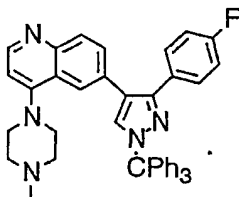
6-(3,5-ジメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-(4-メチル  
ピペラジン-1-イル)キノリン

製造例 74 で得られた 6-ブロモ 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン 46 mg、3,5-ジメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 97 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 77 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.31(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.68(m, 4H), 3.28(m, 4H), 6.84(d, J=4.8Hz, 1H), 7.21(m, 7H), 7.30(m, 8H), 7.55(dd, J=8.8,1.6Hz, 1H), 7.83(d, J=1.6Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.70(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 172



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾリル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン

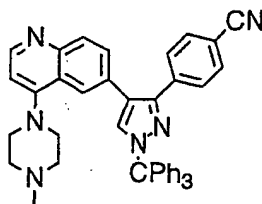
製造例 74 で得られた 6-ブロモ 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン 189 mg、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 360 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 373 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.34(s, 3H), 2.38(m, 4H), 3.05(m, 4H), 6.78(d, J=5.2Hz, 1H), 6.97(m, 2H), 7.27(m, 7H), 7.35(m, 8H), 7.49(s, 1H), 7.50(m, 2H), 7.58(dd, J=8.8,2.0Hz, 1H), 7.77(d, J=2.0Hz, 1H),

7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 8.65(d, J=5.2Hz, 1H)

### 実施例 173



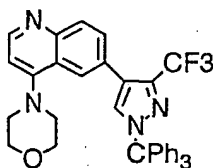
### 4-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-キノリル]-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル} ベンゾニトリル

製造例 74 で得られた 6-ブロモ 4-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン 46 mg、3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル ボロン酸 (製造例 32 化合物) 72 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 44 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.34(s, 3H), 2.39(m, 4H), 3.08(m, 4H), 6.81(d, J=5.2Hz, 1H), 7.27(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.56(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 2H), 7.77(d, J=2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.68(d, J=5.2Hz, 1H)

### 実施例 174



### 4-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル] モルホリン

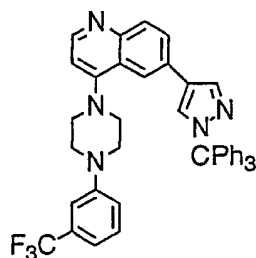
製造例 75 で得られた 4-(6-ブロモ-4-キノリル) モルホリン 66 mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル ボロン酸 (製造例 31 化合物) 125 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 124 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.23(m, 4H), 3.96(m, 4H), 6.87(d, J=5.2Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.53(s, 1H),

7.59(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.73(d, J=5.2Hz, 1H)

#### 実施例 175



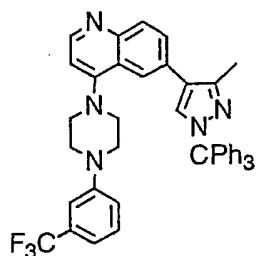
#### 4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン

製造例 76 で得られた 6-ブロモ-4-{4-[3-(トリフェニルメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}キノリン 100 mg、1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 244 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 106 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.40(m, 4H), 3.46(m, 4H), 6.89(d, J=5.2Hz, 1H), 7.18(m, 2H), 7.22(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.44(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.76(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.06(d, J=1.6Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.70(d, J=5.2Hz, 1H)

#### 実施例 176



#### 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]キノリン

製造例 76 で得られた 6-ブロモ-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]キノリン 72 mg、3-メチル-1-トリチル-1H-4

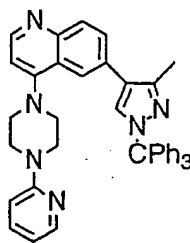


ーピラゾリルボロン酸 79 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 117 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.55(s, 3H), 3.40(m, 4H), 3.49(m, 4H), 6.90(d, J=4.8Hz, 1H), 7.17(m, 2H), 7.23(m, 7H), 7.31(m, 8H), 7.43(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.68(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.04(d, J=1.6Hz, 1H), 8.71(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 177



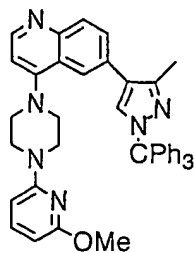
6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル-4-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]キノリン

製造例 77 で得られた 6-ブromo-4-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]キノリン 92 mg、3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 138 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 150 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.56(s, 3H), 3.36(m, 4H), 3.80(m, 4H), 6.71(m, 1H), 6.74(d, J=8.4Hz, 1H), 6.88(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.32(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.55(m, 1H), 7.66(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 8.26(m, 1H), 8.69(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 178



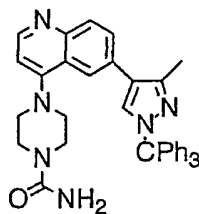
4-[4-(6-メトキシ-2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)キノリン

製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 250 mg、4-(6-メトキシ-2-ピリジル)ピペラジン 3 塩酸塩 230 mg、トリエチルアミン 170 mg、ジメチルホルムアミド 10 mL の混合物を 80℃ で一夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 232 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.55(s, 3H), 3.35(m, 4H), 3.78(m, 4H), 3.91(s, 3H), 6.16(d, J=8.0Hz, 1H), 6.27(d, J=8.0Hz, 1H), 6.89(d, J=4.8Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.32(m, 8H), 7.48(t, J=8.0Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.66(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(d, J=1.6Hz, 1H), 8.70(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 179



4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

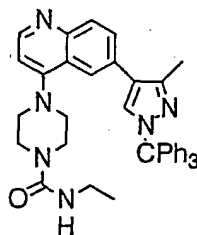
製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 150 mg、1-ピペラジンカルボキサミド塩酸塩 83 mg、トリエチルアミン 105 mg、無水テトラヒドロフラン 10 mL の混合物を一夜加熱環流した。次に反応液にジメチルスルホキシド 5 mL を加え、80℃ で 2 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後酢酸エチル、水、飽和食塩水を加えて有機層を分取し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物 96 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.55(s, 3H), 3.24(m, 4H), 3.68(m, 4H), 4.60(brs, 2H), 6.85(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.00(d, J=1.6Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.70(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 180



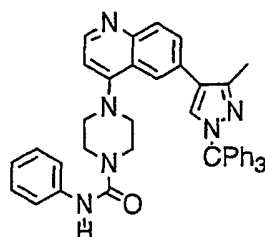
N-エチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

製造例 9.1 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 200 mg、N1-エチル-1-ピペラジンカルボキサミド塩酸塩 129 mg を実施例 179 と同様に反応させ、標題化合物 120 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20(t, J=7.2Hz, 3H), 2.53(s, 3H), 3.23(m, 4H), 3.34(m, 2H), 3.63(m, 4H), 4.50(m, 1H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 1H), 8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 8.68(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 181



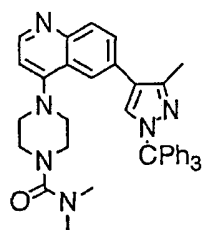
N-フェニル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 150 mg、N1-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド塩酸塩 121 mg を実施例 179 と同様に反応させ、標題化合物 120 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.55(s, 3H), 3.29(m, 4H), 3.76(m, 4H), 6.43(brs, 1H), 6.87(d, J=5.2Hz, 1H), 7.08(m, 1H), 7.22~7.40(m, 19H), 7.53(s, 1H), 7.66(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.03(d, J=2.0Hz, 1H), 8.71(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 182



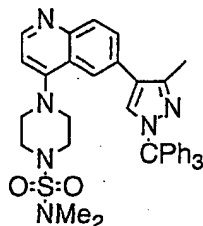
N, N-ジメチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 180 mg、N1, N1-ジメチル-1-ピペラジンカルボキサミド塩酸塩 116 mg を実施例 179 と同様に反応させ、標題化合物 38 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.54(s, 3H), 2.92(s, 6H), 3.25(m, 4H), 3.50(m, 4H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.68(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 183



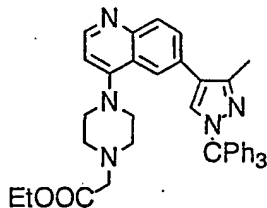
N, N-ジメチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド

製造例91で得られた6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート180mg、N, N-ジメチル-1-ピペラジンスルホンアミド塩酸塩116mgを実施例179と同様に反応させ、標題化合物40mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: .54(s, 3H), 2.91(s, 6H), 3.29(m, 4H), 3.51(m, 4H), 6.85(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.50(s, 1H), 7.68(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.95(d, J=2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.69(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 184



エチル 2-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル] ピペラジン-1-イルアセテート

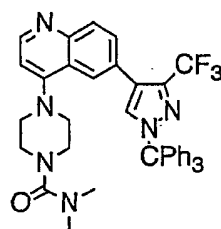
製造例91で得られた6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4

ーキノリル トリフルオロメタンスルホネート 300mg、エチル 2-ピペラジン-1-イルアセテート 130mg を実施例 179 と同様に反応させ、標題化合物 259mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.31(t, J=7.2Hz, 3H), 2.53(s, 3H), 2.87(m, 4H), 3.32(m, 4H), 3.36(s, 2H), 4.23(q, J=7.2Hz, 2H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.25(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.64(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.00(d, J=2.4Hz, 1H), 8.67(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 185



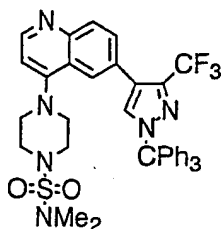
N, N-ジメチル-4-〔6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル〕-1-ピペラジンカルボキサミド

製造例 80 で得られた N, N-ジメチル-4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド 68mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 31 化合物) 103mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 116mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.90(s, 6H), 3.22(m, 4H), 3.52(m, 4H), 6.86(d, J=4.8Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 186



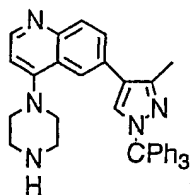
N, N-ジメチル-4-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド

製造例 81 で得られた N, N-ジメチル-4-(6-ブromo-4-キノリル)-1-ピペラジンスルホンアミド 69 mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 31 化合物）95 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 109 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.92(s, 6H), 3.28(m, 4H), 3.53(m, 4H), 6.87(d, J=4.8Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.60(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.10(d, J=2.0Hz, 1H), 8.73(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 187



6-(3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル)-4-ピペラジン-1-イル-キノリン

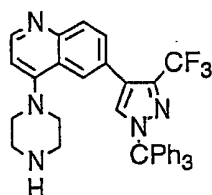
製造例 79 で得られた 6-ブromo-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 275 mg、3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 30 化合物）344 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 323 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.54(s, 3H), 3.12~3.26(m, 8H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H),

7.52(s, 1H), 7.63(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.03(d, J=2.0Hz, 1H), 8.67(d, J=5.2Hz, 1H)

# 実施例 188



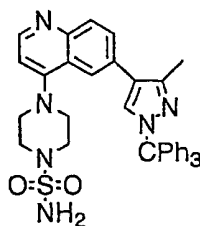
## 4-(6-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル)キノリン

製造例 79 で得られた粗製の 6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 2.08 g、3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-4-イルボロン酸 (製造例 31 化合物) 1.76 g を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 1.22 g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.12~3.26(m, 8H), 6.85(d, J=5.2Hz, 1H), 7.20(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.58(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=1.6Hz, 1H), 8.70(d, J=5.2Hz, 1H)

# 実施例 189



## 4-[6-(3-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-4-キノリン]-1-ピペラジンスルホンアミド

実施例 187 で得られた 6-(3-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-4-キノリン 54 mg、スルファミド 96 mg、ジオキサン 5 mL の混合物を 4 時間加熱環流した。反応液を減圧下濃縮後残渣に酢酸

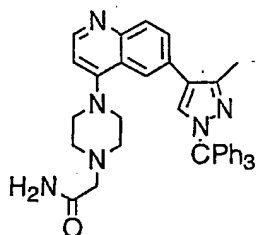


エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物 45 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.54(s, 3H), 3.20~3.38(m, 8H), 6.95(s, 2H), 7.00(d, J=4.8Hz, 1H), 7.15(m, 7H), 7.37(m, 8H), 7.67(s, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 7.91(d, J=1.6Hz, 1H), 8.65(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 190



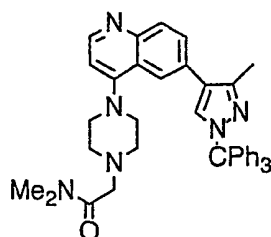
2 - { 4 - [ 6 - ( 3 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ) - 4 - キノリル ] ピペラジン - 1 - イル } アセタミド

実施例 187 で得られた 6 - ( 3 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン 54 mg、2 - クロロアセタミド 9.4 mg、炭酸カリウム 16 mg、ジメチルホルムアミド 3 mL の混合物を 115℃ で 5 時間攪拌した。さらに 2 - クロロアセタミド 3 mg を加え、同温度で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水で 2 回次いで飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 41 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.45(s, 3H), 2.75(m, 4H), 3.09(s, 2H), 3.20(m, 4H), 5.49(br, 1H), 6.76(d, J=4.8Hz, 1H), 6.94(br, 1H), 7.16(m, 7H), 7.25(m, 8H), 7.44(s, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.89(d, J=2.0Hz, 1H), 7.93(d, J=8.8Hz, 1H), 8.60(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 191



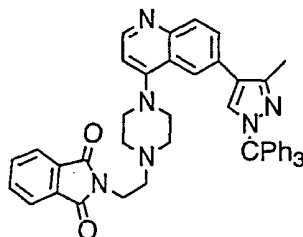
N, N-ジメチル-2-〔4-〔6-(3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル)-4-キノリル〕ピペラジン-1-イル〕アセタミド

実施例 187 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル)-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 80 mg、N, N-ジメチル-2-クロロアセタミド 27 mg を実施例 190 と同様に反応させ、標題化合物 84 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 2.84(m, 4H), 2.99(s, 3H), 3.12(s, 3H), 3.30(m, 4H), 3.33(s, 2H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.25(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.63(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.00(d, J=2.0Hz, 1H), 8.66(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 192



N-(2-〔4-〔6-(3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル)-4-キノリル〕ピペラジン-1-イル〕エチル)フタルイミド

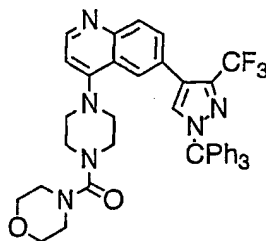
実施例 187 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル)-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 80 mg、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド 46 mg、炭酸ナトリウム 19 mg、アセトニトリル 8 mL の混合物を一夜加熱環流した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 61 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 2.78(m, 6H), 3.20(m, 4H), 3.90(m, 2H), 6.79(d, J=4.8Hz, 1H), 6.94(br, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.63(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.73(m, 2H), 7.87(m, 2H), 7.98(d, J=2.0Hz, 1H), 7.98(d, J=8.8Hz, 1H), 8.64(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 193



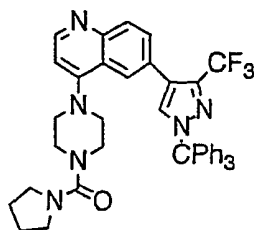
モルホリン {4-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}メタノン

実施例 188 で得られた 4-ピペラジン-1-イル-6-[3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]キノリン 118 mg、トリエチルアミン 61 mg のジクロロメタン溶液を窒素気流中、氷冷下で攪拌しながら、4-モルホリンカルボニルクロリド 35 μL を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物 125 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.22(m, 4H), 3.35(m, 4H), 3.56(m, 4H), 3.73(m, 4H), 6.85(d, J=5.2Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.54(d, J=0.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 194

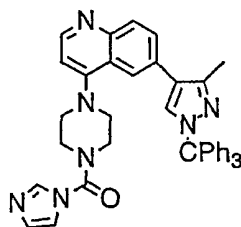


テトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル {4- [6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} メタノン  
 実施例 188 で得られた 4-ピペラジン-1-イル-6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キノリン 118 mg、1-ピロリジンカルボニルクロリド 33  $\mu$ L を実施例 193 と同様に反応させ、標題化合物 126 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.86(m, 4H), 3.22(m, 4H), 3.43(m, 4H), 3.56(m, 4H), 6.85(d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.59(dd,  $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.02(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.15(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 8.72(d,  $J=5.2$ Hz, 1H)

実施例 195



1*H*-1-イミダゾリル {4- [6- (3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} メタノン

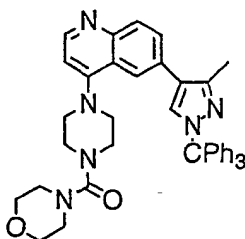
*N*, *N*-カルボニルジイミダゾール 110 mg、*N*-メチルモルホリン 0.24 mL の無水テトラヒドロフラン水溶液 8 mL を窒素気流中室温で攪拌しながら、実施例 187 で得られた 6- (3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) -4-ピペラジン-1-イル-キノリン 321 mg の無水テトラヒドロフラン溶液を徐々に加え、同条件下で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機

層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションし、標題化合物 353mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 3.32(m, 4H), 3.90(m, 4H), 6.87(d, J=4.8Hz, 1H), 7.16(d, J=1.2Hz, 1H), 7.24(m, 8H), 7.33(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.67(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.95(d, J=1.2Hz, 1H), 7.98(d, J=2.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.72(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 196



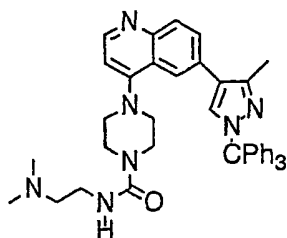
{4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル} モルホリノメタノン

実施例 195 で得られた 1H-1-イミダゾリル {4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル} メタノン 100mg、モルホリン 1mL の混合物を 140℃ で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、標題化合物 96mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 3.23(m, 4H), 3.35(m, 4H), 3.55(m, 4H), 3.73(m, 4H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.68(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 197



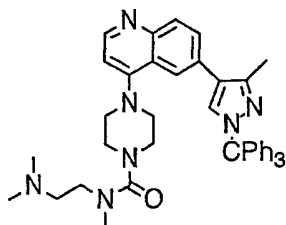
N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

実施例195で得られた1H-1-イミダゾリル{4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}メタノン60mg、N,N-ジメチルエチレンジアミン1mLを実施例196と同様の方法で反応させ、標題化合物29mgを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.29(s, 6H), 2.51(m, 2H), 2.65(s, 3H), 3.23(m, 4H), 3.38(m, 2H), 3.65(m, 4H), 5.45(brs, 1H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.69(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例198



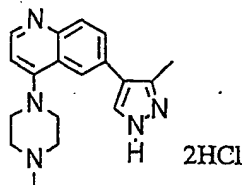
N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N1-メチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

実施例195で得られた1H-1-イミダゾリル{4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}メタノン100mg、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン1mLを実施例196と同様の方法で反応させ、標題化合物69mgを淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.28(s, 6H), 2.53(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.25(m, 4H), 3.37(m, 2H), 3.50(m, 4H), 5.45(brs, 1H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.64(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.69(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 199



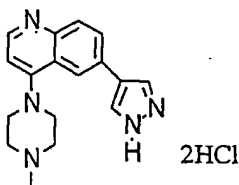
4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

実施例 168 で得られた 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン 247 mg、5N 塩酸 3.4 mL を実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 147 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.86(s, 3H), 3.37~3.65(m, 6H), 4.30(m, 2H), 7.40(d, J=6.4Hz, 1H), 8.02(d, J=1.6Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.21(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.26(d, J=8.8Hz, 1H), 8.84(d, J=6.4Hz, 1H), 11.75(brs, 1H)

実施例 200



4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(1H-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

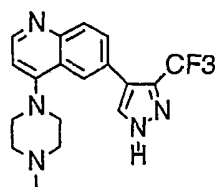
実施例 169 で得られた 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン 186 mg、5N 塩酸 2.6 mL を実施

例 1 6 3 と同様に反応させ、標題化合物 1 2 7 m g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$

$\delta$ : 2.89(s, 3H), 3.38(m, 2H), 3.59(m, 4H), 4.10(m, 2H), 7.08(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.71(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.77(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.83(dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03(s, 1H), 8.39(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H)

実施例 2 0 1



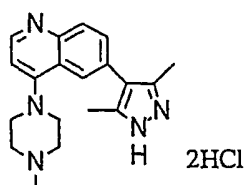
4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン

実施例 1 7 0 で得られた 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン 1 2 3 m g、トリフルオロ酢酸 0. 7 m L を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 3 5 m g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 2.44(s, 3H), 2.75(m, 4H), 3.35(m, 4H), 6.90(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.70(dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.85(s, 1H), 8.10(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.17(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.74(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H)

実施例 2 0 2



6-(3, 5-ジメチル-1H-4-ピラゾリル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン・2塩酸塩

実施例 1 7 1 で得られた 6-(3, 5-ジメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン 7 5 m g、5 N 塩酸 1 m

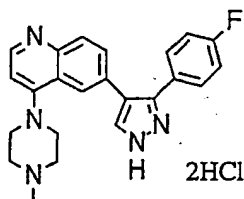


Lを実施例163と同様に反応させ、標題化合物147mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.31(s, 6H), 2.81(s, 3H), 3.40(m, 2H), 3.58(m, 2H), 3.85(m, 2H), 4.21(m, 2H), 7.40(d, J=6.8Hz, 1H), 7.92(d, J=1.6Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.27(d, J=8.8Hz, 1H), 8.86(d, J=6.8Hz, 1H), 11.75(brs, 1H)

実施例203



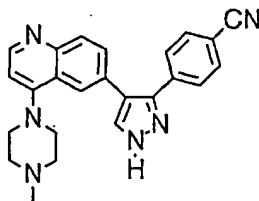
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン・2塩酸塩

実施例172で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾリル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン371mg、5N塩酸4.5mLを実施例163と同様に反応させ、標題化合物201mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.75(s, 3H), 3.18(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.72(m, 2H), 4.05(m, 2H), 7.24(t, J=8.0Hz, 2H), 7.34(d, J=6.4Hz, 1H), 7.45(m, 2H), 7.85(d, J=8.8Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.18(m, 2H), 8.81(d, J=6.4Hz, 1H), 11.85(brs, 1H)

実施例204



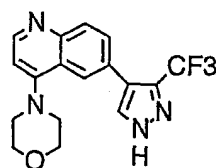
4-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-キノリル]-1H-3-ピラゾリル}ベンゾニトリル

実施例 173 で得られた 4- {4- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) -6-キノリル] -1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル} ベンゾニトリル 42 mg、トリフルオロ酢酸 0.21 mL を実施例 165 と同様に反応させ、標題化合物 17 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.35(s, 3H), 2.43(m, 4H), 3.11(m, 4H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.66(m, 5H), 7.83(d, J=2.0Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 8.71(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 205



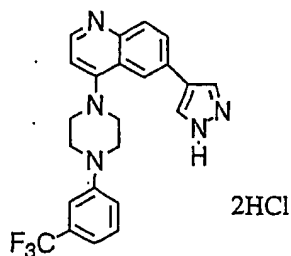
4-6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリルモルホリン

実施例 174 で得られた 4- [6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) -4-キノリル] モルホリン 122 mg、トリフルオロ酢酸 1.5 mL を実施例 165 と同様に反応させ、標題化合物 57 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.12(m, 4H), 3.84(m, 4H), 7.02(d, J=5.2Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.07(d, J=2.0Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.70(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 206



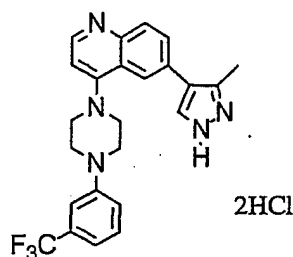
6-(1*H*-4-ピラゾリル)-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]キノリン・2塩酸塩

実施例 175 で得られた 4- [4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] -6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キノリン 104 mg、5*N* 塩酸 1.2 mL を実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 74 mg を黄橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.60(m, 4H), 4.05(m, 4H), 7.10(d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.22(m, 3H), 7.47(t, *J*=8.0Hz, 1H), 8.11(d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.28(m, 4H), 8.64(d, *J*=6.8Hz, 1H)

実施例 207



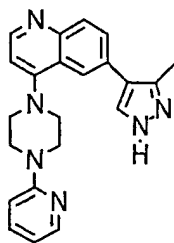
6- (3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル) -4- [4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] キノリン・2 塩酸塩

実施例 176 で得られた 6- (3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) -4- [4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] キノリン 115 mg、5*N* 塩酸 1.3 mL を実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 68 mg を黄橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.52(s, 3H), 3.59(m, 4H), 4.03(m, 4H), 7.10(d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.22(m, 3H), 7.47(t, *J*=8.0Hz, 1H), 8.14(m, 4H), 8.67(d, *J*=7.2Hz, 1H)

実施例 208



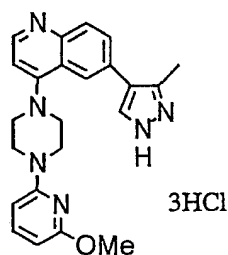
6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]キノリン

実施例177で得られた6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]キノリン148mg、5N塩酸1.9mLを実施例162と同様に反応させ、標題化合物60mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.60(s, 3H), 3.39(m, 4H), 3.83(m, 4H), 6.71(dd, J=7.6, 5.2Hz, 1H), 6.75(d, J=8.8Hz, 1H), 6.92(d, J=5.2Hz, 1H), 7.55(m, 1H), 7.77(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 8.10(m, 2H), 8.24(m, 1H), 8.74(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例209



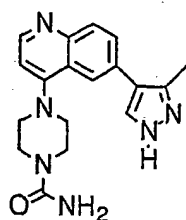
4-[4-(6-メトキシ-2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]-6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリン・3塩酸塩

実施例178で得られた4-[4-(6-メトキシ-2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリン120mg、5N塩酸1.4mLを実施例163と同様に反応させ、標題化合物87mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.48(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.81(m, 4H), 4.03(m, 4H), 6.09(d, J=8.0Hz, 1H), 6.34(d, J=8.0Hz, 1H), 7.21(d, J=7.2Hz, 1H), 7.50(t, J=8.0Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.14(m, 2H), 8.66(d, J=7.2Hz, 1H)

実施例210



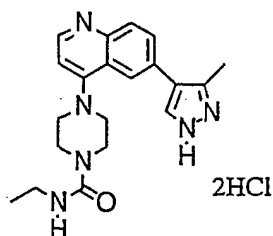
4-[6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

実施例 179 で得られた 4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド 94 mg、5*N* 塩酸 1.3 mL を実施例 162 と同様に反応させ、標題化合物 23 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.47(s, 3H), 3.11(m, 4H), 3.58(m, 4H), 6.10(brs, 2H), 6.98(d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.86(dd, *J*=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.94(m, 3H), 8.62(d, *J*=5.2Hz, 1H)

実施例 211



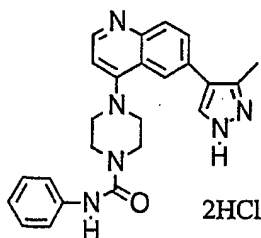
*N*-エチル-4-[6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド・2 塩酸塩

実施例 180 で得られた *N*-エチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド 118 mg、5*N* 塩酸 1.5 mL を実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 72 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.00(t, *J*=7.2Hz, 3H), 2.51(s, 3H), 3.06(m, 2H), 3.58(m, 4H), 3.87(m, 4H), 7.16(m, 1H), 8.07(s, 1H), 8.11(m, 3H), 8.64(d, *J*=6.8Hz, 1H)

## 実施例 2 1 2



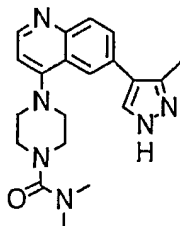
N-フェニル-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド・2塩酸塩

実施例 1 8 1 で得られた N1-フェニル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド 63 mg、5 N 塩酸 0.7 mL を実施例 1 6 3 と同様に反応させ、標題化合物 30 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.50(s, 3H), 3.80(m, 4H), 3.98(m, 4H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 7.22(m, 3H), 7.48(d, J=7.6Hz, 1H), 8.10(m, 4H), 8.66(d, J=6.8Hz, 1H), 8.70(s, 1H)

## 実施例 2 1 3



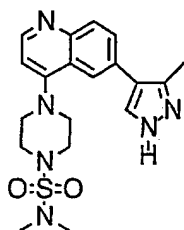
N, N-ジメチル-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

実施例 1 8 2 で得られた N, N-ジメチル 4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド 38 mg、トリフルオロ酢酸 0.2 mL を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 16 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.55(s, 3H), 2.91(s, 6H), 3.28(m, 4H), 3.53(m, 4H), 6.88(d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 7.77(dd,  $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 8.04(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 8.10(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.73(d,  $J=5.2$ Hz, 1H)

#### 実施例 2 1 4



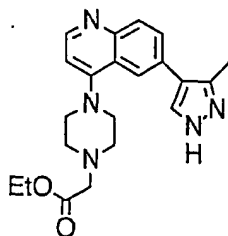
#### N, N-ジメチル-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド

実施例 1 8 3 で得られた N, N-ジメチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド 3 7 m g、トリフルオロ酢酸 0. 2 mL を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 1 6 m g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.54(s, 3H), 2.91(s, 6H), 3.31(m, 4H), 3.55(m, 4H), 6.90(d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 7.77(dd,  $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.98(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 8.11(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.74(d,  $J=5.2$ Hz, 1H)

#### 実施例 2 1 5



#### エチル 2-{4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル} アセテート

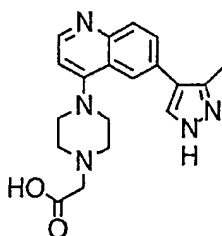
実施例 1 8 4 で得られたエチル 2-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1

H-4-ピラゾリル)-4-キノリル] ピペラジン-1-イル-アセテート 257 mg、トリフルオロ酢酸 1.5 mL、ジクロロメタン 5 mL の混合物を室温で一夜攪拌した。反応液を氷水で冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 61 mg を無色アモルファスして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 2.55(s, 3H), 2.90(m, 4H), 3.34(m, 6H), 4.23(q, J=7.2Hz, 2H), 6.88(d, J=5.2Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.71(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 216



2-{4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}酢酸

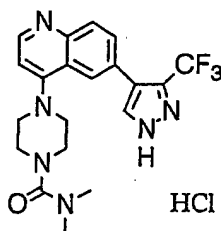
実施例 215 の操作において、実施例 215 化合物を抽出後の水層を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液及び 2 N 塩酸で pH を約 7 付近に調整し、室温で 4 日間放置した。析出した結晶を濾取して水洗し、標題化合物 63 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.48(s, 3H), 3.07(m, 4H), 3.60(s, 2H), 3.73(m, 4H), 7.18(d, J=6.4Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 8.03(m, 3H), 8.67(d, J=6.4Hz, 1H)

実施例 217





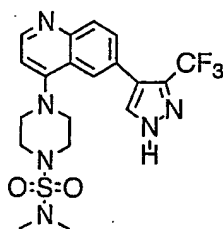
*N,N*-ジメチル-4-[6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジincarボキサミド・塩酸塩

実施例185で得られた*N,N*-ジメチル-4-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジincarボキサミド114mg、トリフルオロ酢酸1mLを実施例164と同様に反応させ、標題化合物51mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ:2.77(s, 6H), 3.40(m, 4H), 3.86(m, 4H), 7.18(d, J=7.2Hz, 1H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.13(d, J=9.2Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.70(d, J=7.2Hz, 1H)

実施例218



*N,N*-ジメチル-4-[6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジinsルホンアミド

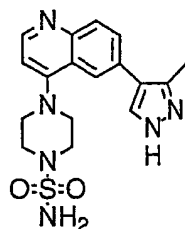
実施例186で得られた*N*1, *N*1-ジメチル-4-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジinsルホンアミド107mg、トリフルオロ酢酸1mLを実施例165と同様に反応させ、標題化合物46mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ:2.90(s, 6H), 3.31(m, 4H), 3.55(m, 4H), 6.91(d, J=4.8Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H),

7.87(s, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.78(d, J=4.8Hz, 1H)

# 実施例 2 1 9



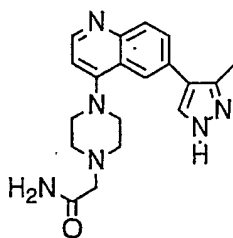
## 4-[6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド

実施例 1 8 9 で得られた 4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド 40 mg、5*N* 塩酸 0.5 mL を実施例 1 6 2 と同様に反応させ、標題化合物 14 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.48(s, 3H), 3.39(m, 8H), 6.93(s, 1H), 7.01(d, J=4.8Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.8, 1.2Hz, 1H), 7.93(m, 2H), 8.65(d, J=4.8Hz, 1H)

# 実施例 2 2 0



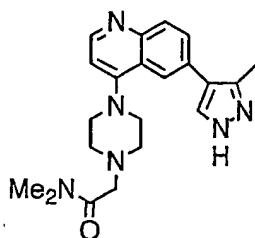
## 2-{4-[6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}アセタミド

実施例 1 9 0 で得られた 2-{4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}アセタミド 39 mg、トリフルオロ酢酸 1 mL を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 8 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.48(s, 3H), 2.71(m, 4H), 2.98(s, 2H), 3.23(m, 4H), 6.97(d, J=4.8Hz, 1H), 7.17(s, 1H),  
7.26(s, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.93(m, 2H), 8.62(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 2 2 1



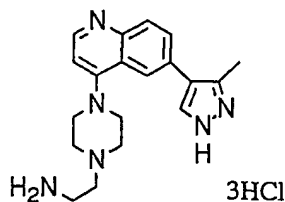
N, N-ジメチル-2- {4- [6- (3-メチル-1H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} アセタミド

実施例 1 9 1 で得られた N, N-ジメチル-2- {4- [6- (3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} アセタミド 82 mg、トリフルオロ酢酸 1 mL を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 8 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 2.86(m, 4H), 2.99(s, 3H), 3.12(s, 3H), 3.33(m, 6H), 6.87(d, J=4.8Hz, 1H),  
7.74(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.70(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 2 2 2



2- {4- [6- (3-メチル-1H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} エチルアミン・3 塩酸塩

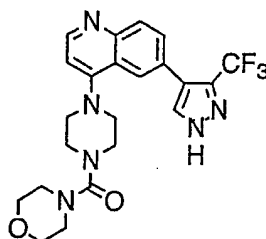
実施例 1 9 2 で得られた N- (2- {4- [6- (3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} エチル) フタルイ

ミド 59 mg、ヒドラジン 1 水和物 8  $\mu$ L、エタノール 3 mL の混合物を 3 時間加熱環流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後得られた粗製のアミン体と 5 N 塩酸 0.64 mL を実施例 163 と同様の方法で反応させ、標題化合物 32 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.51(s, 3H), 3.38(m, 2H), 3.48(m, 2H), 7.38(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.01(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.21(m, 2H), 8.48(m, 2H), 8.83(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H)

実施例 223



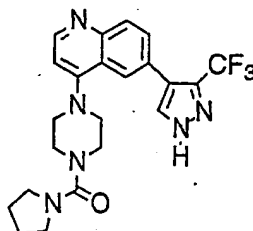
モルホリノ {4- [6- (3-トリフルオロメチル-1H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} メタノン

実施例 193 で得られたモルホリノ {4- [6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} メタノン 123 mg、トリフルオロ酢酸 1.5 mL を実施例 165 と同様に反応させ、標題化合物 66 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.25(m, 4H), 3.36(m, 4H), 3.57(m, 4H), 3.72(m, 4H), 6.90(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.72(dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.86(d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.12(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.18(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.77(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H)

実施例 224



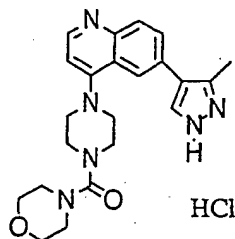
テトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル {4-[6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル] ピペラジン-1-イル} メタノン

実施例 194 で得られたテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル {4-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル] ピペラジン-1-イル} メタノン 124 mg、トリフルオロ酢酸 1.5 mL を実施例 165 と同様に反応させ、標題化合物 58 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.88(m, 4H), 3.27(m, 4H), 3.45(m, 4H), 3.59(m, 4H), 6.89(d, J=5.2Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.18(d, J=2.0Hz, 1H), 8.76(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 225



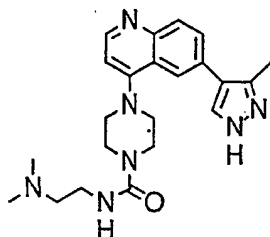
4-[6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル] ピペラジン-1-イル (モルホリノ) メタノン・塩酸塩

実施例 196 で得られた 4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル] ピペラジン-1-イル (モルホリノ) メタノン 90 mg、5 N 塩酸 1 mL を実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 36 mg を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.48(s, 3H), 3.19(m, 4H), 3.50(m, 4H), 3.58(m, 4H), 3.88(m, 4H), 7.16(d, J=6.8Hz, 1H),  
8.09(m, 4H), 8.66(d, J=6.8Hz, 1H)

# 実施例 2 2 6

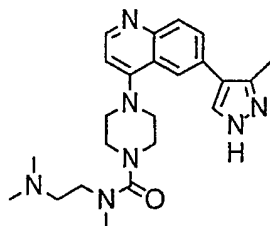


N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

実施例 1 9 7 で得られた N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド 27 mg、5 N 塩酸 0.32 mL を実施例 1 6 2 と同様に反応させ、標題化合物 1.6 mg を淡黄色固体として得た。

MS m/e(ESI) 408 (MH<sup>+</sup>)

# 実施例 2 2 7



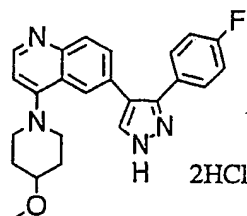
N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド・2 塩酸塩

実施例 1 9 8 で得られた N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド 67 mg、5 N 塩酸 0.72 mL を実施例 1 6 3 と同様に反応させ、標題化合物 37 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.48(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.89(s, 3H), 3.25(m, 2H), 3.53(m, 6H), 3.90(m, 4H), 7.17(d, J=6.8Hz, 1H), 8.10(m, 4H), 8.66(d, J=6.8Hz, 1H)

実施例 2 2 8



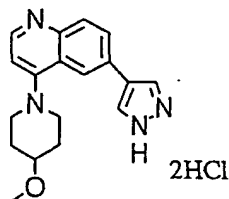
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(4-メトキシピペリジノ)キノリン・2塩酸塩

製造例 8 2 で得られた 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジルメチルエーテル 15 mg と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 2 5 化合物) 31 mg を実施例 1 6 8 と同様に反応させ、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(4-メトキシピペリジノ)キノリンを得た。このものを 5 N 塩酸 1.5 mL を用いて実施例 1 6 3 と同様に反応させ、標題化合物 12 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.37-1.50(br, 2H), 1.70-1.80(br, 2H), 3.10-3.70(m, 8H), 7.11(d, J=6.6Hz, 1H), 7.14-7.28(m, 2H), 7.36-7.50(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.90-8.14(m, 3H), 8.58(d, J=6.6Hz, 1H)

実施例 2 2 9



4-(4-メトキシピペリジノ)-6-(1H-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

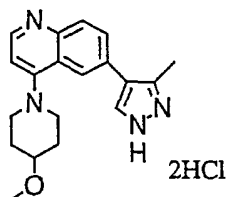
製造例 8 2 で得られた 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジルメチル

エーテル 15 mg と 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 25 mg から実施例 168 と同様に反応させ、4-(4-メトキシピペリジノ)-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリンを得た。次いで、実施例 163 と同様にしてトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 9 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.68-1.84(br, 2H), 2.00-2.16(br, 2H), 3.00-4.06(m, 8H), 7.10-7.22(m, 1H), 7.96-8.36(m, 5H), 8.52-8.64(m, 1H)

実施例 230



4-(4-メトキシピペリジノ)-6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

製造例 82 で得られた 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジルメチルエーテル 105 mg と 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 180 mg を実施例 168 と同様に反応させ、4-(4-メトキシピペリジノ)-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリンを得た。このものを製造例 162 と同様の方法でトリチル基を脱保護し、得られた固体を NAM シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製した。残渣をメタノールに溶解し 4*N* 塩酸-酢酸エチル溶液 2 mL を加えて溶媒を減圧留去して標題化合物 88 mg を淡黄色結晶として得た。

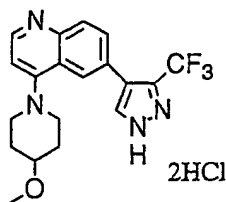
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.67-1.80(br, 2H), 2.02-2.13(br, 2H), 2.40-2.52(br, 3H), 2.93-3.01(m, 2H), 3.25-3.47(m, 6H), 6.94(d, *J*=4.6Hz, 1H), 7.78-7.98(m, 4H), 8.59(d, *J*=4.6Hz, 1H)

MS *m/e*(ESI) 323(MH<sup>+</sup>)

実施例 231





4-(4-メトキシピペリジノ)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-4-ピラゾリル]キノリン・2塩酸塩

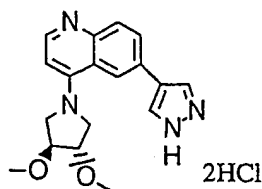
製造例82で得られた1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジルメチルエーテル120mgと3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例31化合物)190mgから実施例168と同様に反応させ、4-(4-メトキシピペリジノ)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]キノリンを得た。このものを実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物76mgを無色結晶としてを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.67-1.77(br, 2H), 2.02-2.20(br, 2H), 3.30(s, 3H), 3.54-3.65(m, 3H), 3.87-3.95(m, 2H), 7.22(d, J=7.0Hz, 1H), 7.98-8.06(m, 2H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.65(d, J=7.0Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 377 (MH<sup>+</sup>)

実施例232



4-[(3S, 4S)-3,4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

製造例83で得られた6-ブロモ-4-[(3S, 4S)-3,4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]キノリン110mgと3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例30化合物)180mgから実施例1

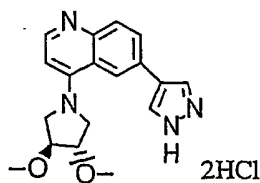
68と同様の方法で4-[(3*S*, 4*S*)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリンを得た。次いで、実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物90mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.50(s, 3H), 3.35(s, 6H), 3.90-4.15(m, 6H), 6.79(d, J=7.0Hz, 1H), 8.05-8.14(m, 2H), 8.24(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.45(d, J=7.0Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 339(MH<sup>+</sup>)

実施例233



4-[(3*S*, 4*S*)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-(1*H*-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

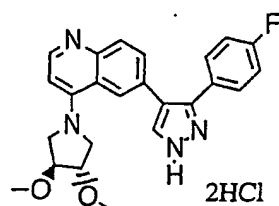
製造例83で得られた6-ブロモ-4-[(3*S*, 4*S*)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]キノリン120mgと1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸190mgから実施例168と同様の方法で4-[(3*S*, 4*S*)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリンを得た。次いで、実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物103mgを無色結晶としてを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ: 3.46(s, 6H), 3.90-4.10(m, 4H), 4.16-4.21(m, 2H), 6.84(d, J=7.4Hz, 1H), 7.89(d, J=8.8Hz, 1H), 8.23(dd, J=2.0Hz, J=8.8Hz, 1H), 8.29(d, J=7.4Hz, 1H), 8.54(s, 2H), 8.68(d, J=2.0Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 325(MH<sup>+</sup>)

実施例234



4-[(3S, 4S)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]キノリン・2塩酸塩

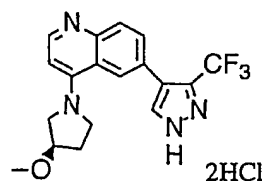
製造例8で得られた6-ブロモ-4-[(3S, 4S)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]キノリン106mgと3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸211mgから実施例168と同様の方法で4-[(3S, 4S)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]キノリンを得た。次いで、実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物90mgを無色結晶としてを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.40(s, 6H), 3.42-3.54(m, 2H), 3.67-3.73(m, 2H), 3.94(br, 2H), 6.73(d, J=7.2Hz, 1H), 7.18-7.30(m, 2H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.85(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02-8.16(m, 3H), 8.24(d, J=7.2Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 419(MH<sup>+</sup>)

実施例235



4-[(3R)-3-メトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-4-ピラゾリル]キノリン・2塩酸塩

製造例84で得られた6-ブロモ-4-[(3R)-3-メトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]キノリン100mgと3-トリフルオロメチル-1-トリチル

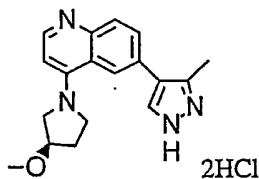
ルー 1 *H*-4-ピラゾリルボロン酸 165 mg から実施例 168 と同様の方法で 4-[(3*R*)-3-メトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-[3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]キノリンを得た。次いで、実施例 164 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 68 mg を淡黄色結晶としてを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.02-2.14(m, 1H), 2.20-2.34(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.80-4.26(m, 5H), 6.80(d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.97(d, *J*=9.0Hz, 1H), 8.07(d, *J*=9.0Hz, 1H), 8.40-8.44(s, 2H), 8.46(d, *J*=7.2Hz, 1H)

MS *m/e*(ESI) 363 (MH<sup>+</sup>)

実施例 236



4-[(3*R*)-3-メトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

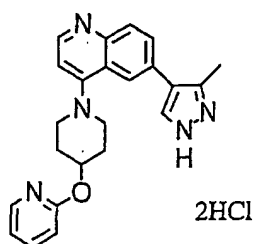
製造例 84 で得られた 6-ブromo-4-[(3*R*)-3-メトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]キノリン 100 mg と 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 144 mg から実施例 168 と同様の方法で、4-[(3*R*)-3-メトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリンを得た。次いで、実施例 164 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 58 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.02-2.14(m, 1H), 2.20-2.34(m, 1H), 2.47(s, 3H), 3.28(s, 3H), 3.90-4.30(m, 5H), 6.76(d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.98-8.10(m, 3H), 8.38-8.46(m, 2H)

MS *m/e*(ESI) 309 (MH<sup>+</sup>)

実施例 237



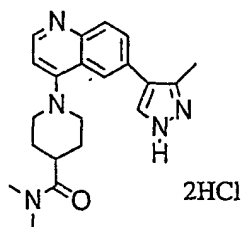
6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-[4-(2-ピリジルオキシ)ピペリジノ]キノリン・2塩酸塩

製造例85で得られた6-ブロモ-4-[4-(2-ピリジルオキシ)ピペリジノ]キノリン120mgと3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸140mgから実施例168と同様の方法で6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-[4-(2-ピリジルオキシ)ピペリジノ]キノリンを得た。続いて、実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物91mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.90-2.02(m, 2H), 2.21-2.32(m, 2H), 2.50(s, 3H), 3.72-3.83(m, 2H), 3.95-4.10(m, 2H), 5.34-5.42(m, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 1H), 6.99-7.02(m, 1H), 7.24(d, J=6.8Hz, 1H), 7.72-7.79(m, 1H), 8.04(s, 1H), 8.12-8.21(m, 4H), 8.65(d, J=6.8Hz, 1H)

実施例238



N4, N4-ジメチル-1-[6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-4-ピペリジンカルボキサミド・2塩酸塩

製造例87で得られたN4, N4-ジメチル-1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボキサミド81mgと3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸99mgから実施例168と同様の方法でN4, N4-ジ

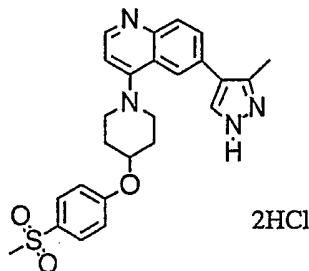
メチルー１－〔６－（３－メチルー１－トリチルー１ *H*－４－ピラゾリル）－４－キノリル〕－４－ピペリジンカルボキサミドを得た。続いて、実施例１６４と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物６２ｍｇを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.76-1.90(m, 4H), 2.48(s, 3H), 2.82(s, 3H), 3.07(s, 3H), 3.00-3.14(m, 1H), 3.50-3.60(m, 2H), 4.13-4.25(m, 2H), 7.14-7.20(m, 1H), 7.96-8.14(m, 4H), 8.56-8.63(m, 1H)

MS m/e(ESI) 364(MH<sup>+</sup>)

実施例 239



６－（３－メチルー１ *H*－４－ピラゾリル）－４－〔４－〔４－（メチルスルホニル）フェノキシ〕ピペリジノ〕キノリン・２塩酸塩

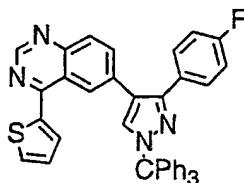
製造例８９で得られた６－ブロモ－４－〔４－〔４－（メチルスルホニル）フェノキシ〕ピペリジノ〕キノリン５０ｍｇと３－メチルー１－トリチルー１ *H*－４－ピラゾリルボロン酸（製造例３０化合物）５２ｍｇから実施例１６８と同様の方法で、６－（３－メチルー１－トリチルー１ *H*－４－ピラゾリル）－４－〔４－〔４－（メチルスルホニル）フェノキシ〕ピペリジノ〕キノリンを得た。続いて、実施例１６４と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物３２ｍｇを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.92-2.20(m, 2H), 2.22-2.31(m, 2H), 2.49(s, 3H), 3.16(s, 3H), 3.75-3.84(m, 2H), 3.98-4.06(m, 2H), 4.95-5.02(m, 1H), 7.22-7.28(m, 3H), 7.82-7.88(m, 2H), 8.04(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.13-8.17(m, 2H), 8.64(d, J=6.8Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 463(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 240



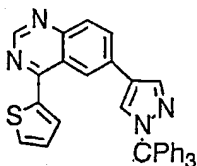
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
4-(2-チエニル)キナゾリン

製造例 96 で得られた化合物 6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン 0.1 g と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 0.2 g から実施例 168 と同様の方法で、標題化合物 0.2 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.08-7.00 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 6H), 7.38-7.30 (m, 9H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.85-7.54 (m, 2H), 7.85 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.23 (d, J=1.6Hz, 1H), 9.19 (s, 1H)

## 実施例 241



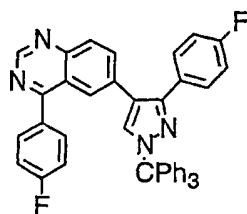
4-(2-チエニル)-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

製造例 96 で得られた 6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン 50 mg と 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 80 mg から実施例 168 と同様の方法で標題化合物 89 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.19-7.28 (m, 7H), 7.33-7.38 (m, 9H), 7.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.96 (dd, J=2.0, J=8.6Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.21 (s, 1H)

## 実施例 242



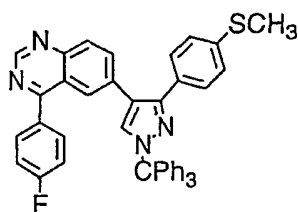
4-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]キナゾリン

製造例 97 で得られた 6-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)キナゾリン 96 mg と 3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]ボロン酸 (製造例 25 化合物) 210 mg から実施例 168 と同様の方法で標題化合物 150 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14-7.42 (m, 21H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.66-7.67 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H), 9.23 (s, 1H)

実施例 243



4-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}キナゾリン

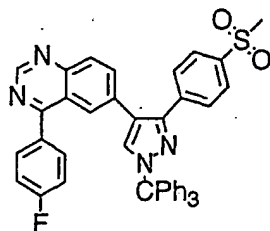
製造例 97 で得られた 6-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)キナゾリン 100 mg と 3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 26 化合物) 240 mg から実施例 168 と同様の方法で標題化合物 230 mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.50 (s, 3H), 7.07-7.18 (m, 8H), 7.29 (s, 3H), 7.32-7.40 (m, 10H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.69 (br, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.00-8.08 (m, 2H), 9.25 (s, 1H)

実施例 244





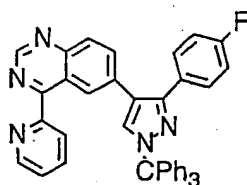
4-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}キナゾリン

実施例243で得られた4-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}キナゾリン200mgを実施例156と同様の方法により酸化して、標題化合物160mgを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.05(s, 3H), 7.08-7.15(m, 2H), 7.20-7.25(m, 6H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.50-7.55(m, 3H), 7.66-7.69(m, 2H), 7.84-7.92(m, 4H), 8.12-8.17(m, 1H), 9.33(s, 1H)

実施例245



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-ピリジル)キナゾリン

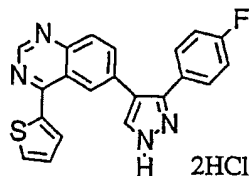
製造例95で得られた化合物6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニルトリフルオロメタンサルフォネート100mgとトリ-n-ブチル(2-ピリジル)スタナン85mgから実施例154と同様の方法により、標題化合物13mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.90-6.96(m, 2H), 7.23-7.45(m, 18H), 7.57(s, 1H), 7.78-7.88(m, 2H), 7.97-8.01(m, 2H), 8.52-8.55(m, 1H), 8.59-8.60(m, 1H), 9.34(s, 1H)

MS m/e(ESI) 610(MH<sup>+</sup>)

実施例 2 4 6



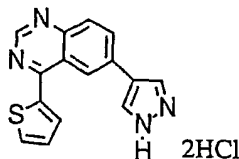
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-チエニル)キナゾリン・2塩酸塩

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-チエニル)キナゾリン 100mg と 5N塩酸 2.2mL から実施例 1 6 3 と同様の方法で標題化合物 72mg を橙色結晶として得た(再結晶溶媒:メタノール/エーテル)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ:7.09(t, J=4.2Hz, 1H), 7.24-7.32(m, 3H), 7.48-7.51(m, 2H), 7.92(d, J=4.2Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.20(d, J=1.6Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 9.16(s, 1H)

実施例 2 4 7



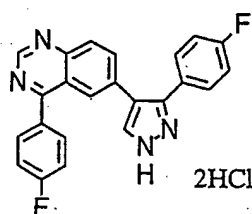
6-(1H-4-ピラゾリル)-4-(2-チエニル)キナゾリン・2塩酸塩

実施例 2 4 1 で得られた 4-(2-チエニル)-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン 89mg から実施例 1 6 3 と同様の方法により標題化合物 38mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ:7.36-7.38(m, 1H), 7.99(d, J=5.6Hz, 1H), 8.04(d, J=9.2Hz, 1H), 8.21(d, J=4.0Hz, 1H), 8.34-8.36(m, 3H), 8.60-8.63(m, 1H), 9.16(s, 1H)

実施例 2 4 8



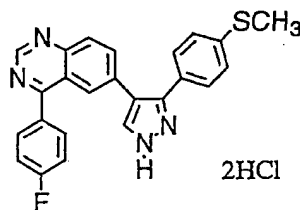
4-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]キナゾリン・2塩酸塩

実施例242で得られた4-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]キナゾリン150mgから実施例163と同様の方法により標題化合物95mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.17-7.24(m, 4H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.56-7.60(m, 2H), 7.72-7.73(m, 1H), 8.06-8.09(m, 2H), 8.15(s, 1H), 9.27(s, 1H)

実施例249



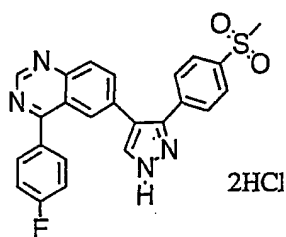
4-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル}キナゾリン・2塩酸塩

実施例243で得られた4-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}キナゾリン25mgから実施例163と同様の操作を行い標題化合物11mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.51(s, 3H), 7.14-7.37(m, 6H), 7.53-7.62(m, 2H), 7.68-7.77(m, 1H), 8.04-8.10(m, 3H), 9.26(s, 1H)

実施例250



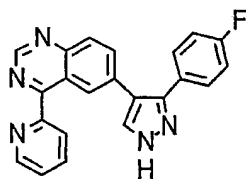
4-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル}キナゾリン・2塩酸塩

実施例244で得られた4-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}キナゾリン160mgから実施例163と同様の方法により標題化合物68mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.26(s, 3H), 7.18-7.25(m, 2H), 7.55-7.61(m, 2H), 7.68-7.72(m, 2H), 7.73(d, J=1.6Hz, 1H), 7.94-7.97(m, 2H), 8.05-8.12(m, 2H), 8.19(s, 1H), 9.29(s, 1H)

実施例251



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-ピリジル)キナゾリン

実施例245で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-ピリジル)キナゾリン13mgを実施例165と同様の方法でトリチル基の脱保護を行い、さらにN.A.Mシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製して標題化合物5mgを淡黄色結晶として得た。

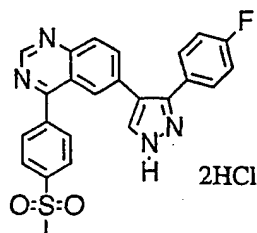
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.01-7.07(m, 2H), 7.40-7.48(m, 3H), 7.83-7.93(m, 3H), 8.02-8.09(m, 2H), 8.61-

8.64 (m, 1H), 8.74 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.37 (s, 1H)

MS m/e(ESI) 368 (MH<sup>+</sup>)

実施例 2 5 2



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]キナゾリン・2塩酸塩

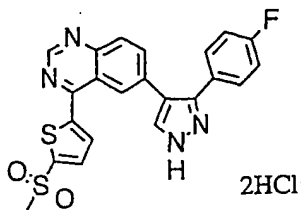
製造例 9 8 で得られた 6-ブromo-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]キナゾリン 6 0 mg と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 2 5 化合物) 9 0 mg とを 実施例 1 6 8 と同様に反応させ、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]キナゾリン 1 3 0 mg を淡橙色オイルとして得た。これを 実施例 1 6 4 と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 6 9 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.28 (s, 3H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.90-7.97 (m, 3H), 8.09 (s, 2H), 9.33 (s, 1H)

MS m/e(ESI) 477 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

実施例 2 5 3



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-[5-(メチルスルホニル)-2-エニル]キナゾリン・2塩酸塩

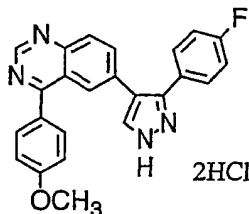
製造例 101 で得られた 6-ブロモ-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリン 60 mg と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 87 mg から実施例 168 と同様の方法で 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリンを得た。これを実施例 164 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 39 mg を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.45(s, 3H), 7.23-7.32(m, 2H), 7.44(d, J=4.0Hz, 1H), 7.45-7.52(m, 2H), 7.73(d, J=4.0Hz, 1H), 8.06(s, 2H), 8.18(s, 1H), 8.25(s, 1H), 9.24(s, 1H)

MS m/e(ESI) 483(MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

実施例 254



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-4-(4-メトキシフェニル)キナゾリン・2塩酸塩

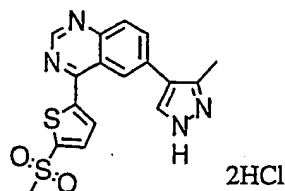
製造例 102 で得られた 6-ブロモ-4-(4-メトキシフェニル)キナゾリン 25 mg と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 43 mg から実施例 168 と同様の方法で 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-4-(4-メトキシフェニル)キナゾリンを得た。これを実施例 164 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 15 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.83(s, 3H), 6.89-6.94(m, 2H), 7.22-7.28(m, 2H), 7.40-7.52(m, 4H), 7.78-7.81(m, 1H), 8.02-8.14(m, 3H), 9.22(s, 1H)

MS m/e (ESI) 397 (MH<sup>+</sup>), 429 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

## 実施例 2 5 5



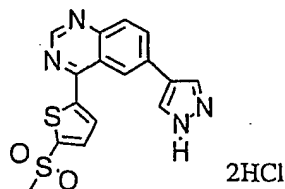
6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリン・2塩酸塩

製造例 101 で得られた 6-ブロモ-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリン 110mg と 3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 130mg から実施例 168 と同様の方法により 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリンを得た。これを実施例 164 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 42mg を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.50(s, 3H), 3.47(s, 3H), 7.94-7.98(m, 1H), 8.10-8.16(m, 2H), 8.21-8.23(m, 1H), 8.26-8.30(m, 1H), 8.41-8.44(m, 1H), 9.26(s, 1H)

## 実施例 2 5 6



4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン・2塩酸塩

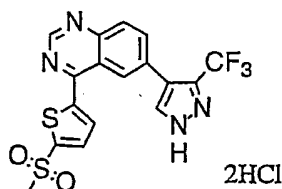
製造例 101 で得られた 6-ブロモ-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリン 110mg と 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 130mg から実施例 168 と同様の方法により、4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリンを得た。

これを実施例 1 6 4 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 7 8 m g を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.48(s, 3H), 7.95(d, J=4.2Hz, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 8.29(d, J=4.2Hz, 1H), 8.39(s, 2H), 8.40-8.42(m, 1H), 8.55(d, J=2.0Hz, 1H), 9.23 (s, 1H)

実施例 2 5 7



4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-4-ピラゾリル]キナゾリン・2塩酸塩

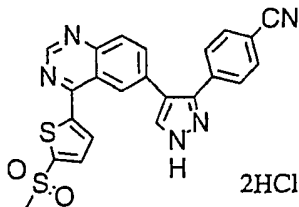
製造例 1 0 1 で得られた 6-ブロモ-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリン 1 0 0 m g と 3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 3 1 化合物) 1 4 0 m g から実施例 1 6 8 と同様の方法により 4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]キナゾリンを得た。これを実施例 1 6 4 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 4 2 m g を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.47(s, 3H), 7.97(d, J=3.8Hz, 1H), 8.14(d, J=3.8Hz, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H), 8.49(s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 457(MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

実施例 2 5 8





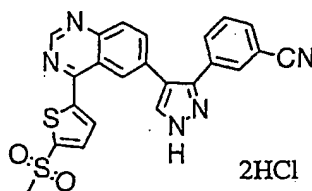
4 - (4 - {4 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] - 6 - キナゾリニル} - 1 H - 3 - ピラゾリル) ベンゾニトリル · 2 塩酸塩

製造例 101 で得られた 6 - ブロモ - 4 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] キナゾリン 100 mg と 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 32 化合物) 150 mg から実施例 168 と同様の方法により 4 - (4 - {4 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] - 6 - キナゾリニル} - 1 - トリチル - 1 H - 3 - ピラゾリル) ベンゾニトリルを得た。これを実施例 164 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 67 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.44(s, 3H), 7.58-7.66(m, 3H), 7.78(d, J=4.0Hz, 1H), 7.87(d, J=8.0Hz, 2H), 7.99(dd, J=8.8Hz, 1.6Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.23(d, J=1.6Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 9.27(s, 1H)

実施例 259



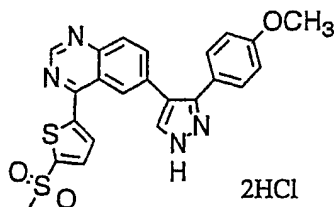
3 - (4 - {4 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] - 6 - キナゾリニル} - 1 H - 3 - ピラゾリル) ベンゾニトリル · 2 塩酸塩

製造例 101 で得られた 6 - ブロモ - 4 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] キナゾリン 120 mg と 3 - (3 - シアノフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 33 化合物) 180 mg から実施例 168 と同様の方法により 3 - (4 - {4 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] - 6 - キナゾリニル} - 1 - トリチル - 1 H - 3 - ピラゾリル) ベンゾニトリルを得た。次に、実施例 164 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 84 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.46(s, 3H), 7.52(d, J=3.6Hz, 1H), 7.58-7.64(m, 1H), 7.72-7.79(m, 2H), 7.86-7.94(m, 2H), 8.01-8.09(m, 2H), 8.18-8.22(m, 1H), 8.33(s, 1H), 9.26(s, 1H)

# 実施例 260



## 6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリン・2塩酸塩

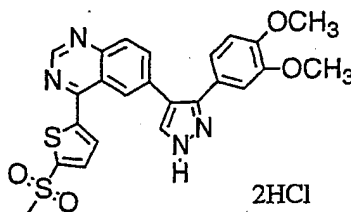
製造例100で得られた6-ブromo-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン60mg、3-(4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例27化合物)110mgから実施例168と同様の方法により、6-[3-(4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン94mgを得た。これを実施例156と同様の方法により酸化し、6-[3-(4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリン82mgを得た。次に、実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物31mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.44(s, 3H), 3.79(s, 3H), 7.03(d, J=8.4Hz, 2H), 7.33(d, J=4.0Hz, 1H), 7.37(d, J=8.4Hz, 2H), 7.64(d, J=4.0Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(dd, J=8.8Hz, 1.8Hz, 1H), 8.18(d, J=1.8Hz, 2H), 9.22(s, 1H)

MS m/e(ESI) 463 (MH<sup>+</sup>)

# 実施例 261



6-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリン・2塩酸塩

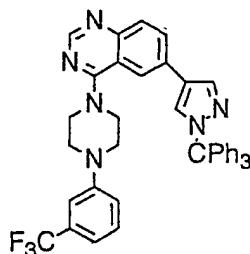
実施例261の合成工程に準拠して合成した。製造例100で得られた6-ブromo-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン60mgと3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例29化合物)110mgから実施例168と同様の方法により、6-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリンを得た。これを実施例156と同様の方法により酸化し、得られた6-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリンを実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物31mgを橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.45(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.79(s, 3H), 6.94(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.00-7.05(m, 2H), 7.36(d, J=3.8Hz, 1H), 7.62(d, J=3.8Hz, 1H), 8.06(d, J=9.0Hz, 1H), 8.15(dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.24(d, J=1.8Hz, 1H), 9.22(s, 1H)

MS m/e(ESI) 525 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

実施例262



4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-6

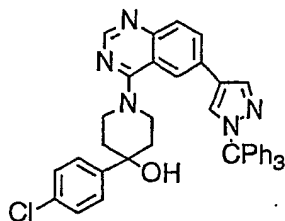
— (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キナゾリン

製造例106で得られた6-ブromo-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}キナゾリン110mgと1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸120mgから実施例168と同様の方法により、標題化合物174mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.40-3.48(m, 4H), 3.92-4.05(m, 4H), 7.10-7.25(m, 9H), 7.30-7.38(m, 9H), 7.43(t, J=8.0Hz, 1H), 7.71(d, J=0.8Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.92(d, J=1.6Hz, 1H), 7.95-8.04(br, 1H), 8.02(d, J=0.8Hz, 1H), 8.72(s, 1H)

実施例263



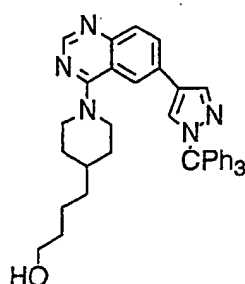
4-(4-クロロフェニル)-1-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-ピペリジノール]

実施例107で得られた1-(6-ブromo-4-キナゾリニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール100mgと1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸110mgから実施例168と同様の方法により、標題化合物185mgを淡黄固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.85-1.93(m, 2H), 2.19-2.29(m, 2H), 3.63-3.75(m, 2H), 4.26-4.37(m, 2H), 7.16-7.25(m, 6H), 7.26-7.35(m, 9H), 7.39(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.48(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.68(d, J=0.8Hz, 1H), 7.82(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.87-7.95(m, 1H), 7.79(d, J=2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=0.8Hz, 1H), 8.68(s, 1H)

実施例264



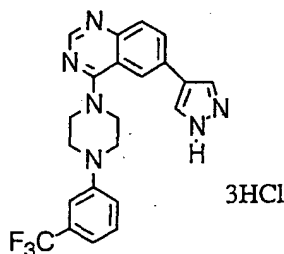
4 - {1 - [6 - (1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル) - 4 - キナゾリル] - 4 - ピペリジル} - 1 - ブタノール

製造例 108 で得られた 4 - [1 - (6 - プロモ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジル] - 1 - ブタノール 100 mg と 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 114 mg から実施例 168 と同様の方法により、標題化合物 165 mg を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.32-1.70(m, 9H), 1.83-1.91(m, 2H), 3.09(t, J=14.0Hz, 2H), 3.66-3.73(m, 2H), 4.60-4.72(m, 2H), 7.19-7.25(m, 6H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.69(d, J=0.8Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.82-7.90(br 1H), 7.86(d, J=2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=0.8Hz, 1H), 8.64(s, 1H)

実施例 265



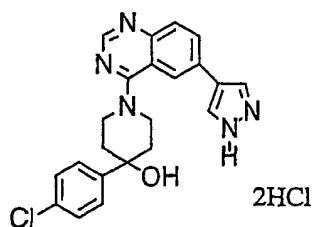
6 - (1 H - 4 - ピラゾリル) - 4 - {4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル} キナゾリン・3 塩酸塩

実施例 262 で得られた 4 - {4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル} - 6 - (1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル) キナゾリン 160 mg と 5 N 塩酸 2 mL から実施例 163 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 98 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.62-3.68(m, 4H), 4.40-4.46(m, 4H), 7.09(d, J=8.0Hz, 1H), 7.163(s, 1H), 7.21(dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 7.48(t, J=8.0Hz, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 8.30-8.35(m, 3H), 8.88(s, 1H)

#### 実施例 266



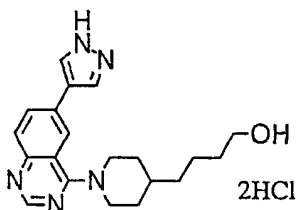
4-(4-クロロフェニル)-1-[[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリル]-4-ピペリジノール・2塩酸塩

実施例 263 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-1-[[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリル]-4-ピペリジノール 180 mg と 5 N 塩酸 2 mL から実施例 163 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 77 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 1.82-1.89(m, 4H), 2.15-2.30(m, 4H), 7.41(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.57(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.86(d, J=9.2Hz, 1H), 8.26-8.32(m, 4H), 8.81(s, 1H)

#### 実施例 267



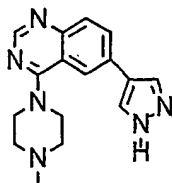
4-{1-[[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリル]-4-ピペリジル]-1-ブタノール・2塩酸塩

実施例 264 で得られた 4-{1-[[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリル]-4-ピペリジル]-1-ブタノール 160 mg と 5 N 塩酸 2 mL から実施例 163 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 98 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 1.23-1.48(m, 8H), 1.68-1.81(m, 1H), 1.90-1.99(m, 2H), 3.40(t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.59(brs, 2H), 7.77(brs, 2H), 7.87(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.18(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.27(s, 2H), 8.29(dd,  $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.78(s, 1H)

#### 実施例 268



#### 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 20mg、1-メチルピペラジン 10mg、トリエチルアミン 15  $\mu\text{L}$ 、テトラヒドロフラン 1mL の混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を窒素気流で除去し、残渣に 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 40mg、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム 2mg、2N 炭酸ナトリウム水溶液 1mL、エタノール 1mL、トルエン 1mL を加え、85℃で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣にジクロロメタン 0.5mL、トリフルオロ酢酸 0.5mL を加え、2 時間放置した。減圧下で溶媒を留去後、ジメチルスルホキシド 0.5mL を加え不溶物をフィルターで除去し、高速液体クロマトグラフィー(WAKO PAK ODS カラム、溶媒: 水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸)で精製し、標題化合物 16.3mg を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 295 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 268 と同様の方法より、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 20mg とアミン 10mg を出発原料として、実施例 269 から実施例 292 の化合物を合成した。

#### 実施例 269

#### 6-(1H-4-ピラゾリル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリル)キナゾリン

収量: 9.0mg

## 実施例 270

4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量: 1.4 mg

## 実施例 271

1-[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]-4-ピペリノン

収量: 3.0 mg

## 実施例 272

1-[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]-3-ピペリジノール

収量: 7.1 mg

## 実施例 273

4-(2-メチル-1-アジラニル)-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量: 7.8 mg

## 実施例 274

4-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量: 6.7 mg

## 実施例 275

4-[4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量: 6.0 mg

## 実施例 276

4-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量: 6.1 mg

## 実施例 277

4-[4-(4-フルオロフェネチル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン



収量：3.8mg

実施例278

2- {4- [6- (1H-4-ピラゾリル) -4-キナゾリニル] ピペリジノ} ア  
ニリン

収量10.2mg

実施例279

(4-クロロフェニル) {4- [6- (1H-4-ピラゾリル) -4-キナゾリニ  
ル] ピペラジン-1-イル} メタノン

収量：0.41mg

実施例280

1- [6- (1H-4-ピラゾリル) -4-キナゾリニル] -ピペリジルアミン

収量：1.76mg

実施例281

N1- {1- [6- (1H-4-ピラゾリル) -4-キナゾリニル] -4-ピペリ  
ジル} ベンズアミド

収量：4.2mg

実施例282

N- (4-フルオロフェニル) -N {1- [6- (1H-4-ピラゾリル) -4-  
キナゾリニル] -4-ピペリジル} アミン

収量：2.59mg

実施例283

N, N-ジメチル-N' -1- [6- (1H-4-ピラゾリル) -4-キナゾリニ  
ル] -4-ピペリジル} スルファミド

収量：0.89mg

実施例284

4- (4-ベンジル-2-メチルピペラジン-1-イル) -6- (1H-4-ピラ  
ゾリル) キナゾリン

収量：5.1mg

## 実施例 285

4-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量: 6.0 mg

## 実施例 286

4-{4-[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペリジノ}フェノール

収量: 1.62 mg

## 実施例 287

4-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量: 3.2 mg

## 実施例 288

N1, N1-ジメチル-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]-1-ピペラジンスルフォナミド

収量: 4.2 mg

## 実施例 289

N-[4-(4-[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]メタンスルフォナミド

収量: 8.2 mg

## 実施例 290

N-[4-(4-[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]メタンスルフォナミド

収量: 2.33 mg

## 実施例 291

7-(4-[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル)カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2H-1-ベンゾチアジン-2, 2-ジオン

収量：4. 1mg

実施例 292

N-[4-( {1-[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]-4-ピペリジル} スルフォニル) フェニル] メタンスルフォナミド

収量：6. 5mg

実施例 293

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル) キナゾリン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 20mg、1-メチルピペラジン 10mg、トリエチルアミン 15  $\mu$ L、テトラヒドロフラン 1mL の混合物を 1 時間撹拌した。溶媒を窒素気流で除去し、残渣に 3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 30 化合物）40mg、テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム 2mg、2N 炭酸ナトリウム水溶液 1mL、エタノール 1mL、トルエン 1mL を加え、85℃で終夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣にジクロロメタン 0. 5mL、トリフルオロ酢酸 0. 5mL を加え、2 時間放置した。減圧下で溶媒を留去後、ジメチルスルホキシド 0. 5mL を加え不溶物をフィルターで除去し、高速液体クロマトグラフィー（WAKO PAK ODS カラム、溶媒：水/アセトニトリル/0. 1%トリフルオロ酢酸）で精製し、標題化合物 16. 5mg を得た。

MS m/e(ESI) 309 (MH<sup>+</sup>)

実施例 293 と同様の方法より、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 20mg とアミン 10mg を出発原料として、実施例 294 から実施例 313 の化合物を合成した。

実施例 294

6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリル) キナゾリン

収量：5. 8mg

実施例 295

4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル) キナゾリン

収量：24.1mg

実施例296

1-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]-4-ピペ  
リノン

収量：10.1mg

実施例297

1-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]-3-ピペ  
リジノール

収量：9.6mg

実施例298

6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-{4-[3-(トリフルオロメ  
チル)フェニル]ピペラジン-1-イル}キナゾリン

収量：21.9mg

実施例299

4-(2-メチル-1-アジラニル)-6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)  
キナゾリン

収量：16.3mg

実施例300

4-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-6-  
(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量：2.94mg

実施例301

4-[4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]-6-(3-  
メチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量：7.5mg

実施例302

4-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]-6-(3-メチル  
-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量：7. 1mg

実施例303

4-[4-(4-フルオロフェネチル)ピペラジン-1-イル]-6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量：8. 8mg

実施例304

2-{4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル}アニリン

収量1. 30mg

実施例305

ベンゾ[b]フラン-2-イル{4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル}メタノン

収量：3. 7mg

実施例306

(4-クロロフェニル){4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル}メタノン

収量：0. 61mg

実施例307

1-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]-ピペリジルアミン

収量：7. 8mg

実施例308

N,N-ジメチル-N'-1-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]-4-ピペリジル}スルファミド

収量：5. 4mg

実施例309

4-[4-(1H-3-インドリル)ピペリジノ]-6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量：0.91mg

実施例310

4-(4-ベンジル-2-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1-  
H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量：3.68mg

実施例311

6-(3-メチル-1-H-4-ピラゾリル)-4-(4-フェネチルピペラジン-  
1-イル)キナゾリン

収量：2.14mg

実施例312

4-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(3-メチル-  
1-H-4-ピラゾリル)キナゾリン

収量：0.49mg

実施例313

N-[4-( {4-[6-(3-メチル-1-H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニ  
ル]ピペリジル}メチル)フェニル]メタンスルフォナミド

収量：5.8mg

実施例314

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-  
1-H-4-ピラゾリル]キナゾリン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン20mg、1-メチルピペラジン10mg、トリエチルアミン15μL、テトラヒドロフラン1mLの混合物を1時間攪拌した。溶媒を窒素気流で除去し、残渣に3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1-H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例25化合物)45mg、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム2mg、2N炭酸ナトリウム水溶液1mL、エタノール1mL、トルエン1mLを加え、85℃で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣にジクロロメタン0.5mL、トリフルオロ酢酸0.5mLを加え、2時間放置した。減圧下で溶媒を留去後、ジメチルスルホキシド0.6mLを加え不溶物を

フィルターで除去し、高速液体クロマトグラフィー (WAKO PAK ODSカラム、溶媒：水／アセトニトリル／0.1%トリフルオロ酢酸) で精製して標題化合物 15.5mg を得た。

MS m/e(ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

実施例 315

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル) キナゾリン

収量：11.5mg

実施例 314 と同様の方法より、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 20mg とアミン 10mg を出発原料として、実施例 315 から実施例 345 の化合物を合成した。

実施例 316

4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル] キナゾリン

収量：19.0mg

実施例 317

1-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニル}-4-ピペリジノン

収量：3.6mg

実施例 318

1-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニル}-3-ピペリジノール

収量：14.6mg

実施例 319

(1-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニル}-2-ピペリジル)メタノール

収量：11.2mg

実施例 320

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]キナゾリン

収量: 22.9 mg

実施例 321

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-メチル-1-アジラニル)キナゾリン

収量: 21.1 mg

実施例 322

4-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]キナゾリン

収量: 6.3 mg

実施例 323

4-[4-(2,4-ジフルオロベンジルピペラジン-1-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]キナゾリン

収量: 11.3 mg

実施例 324

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-[4-(4-メトキシベンジルピペラジン-1-イル)キナゾリン

収量: 9.5 mg

実施例 325

4-[4-(4-フルオロフェネチルピペラジン-1-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]キナゾリン

収量: 9.1 mg

実施例 326

2-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニル}ピペラジン-1-イル)アニリン

収量: 8.4 mg

実施例 327



ベンゾ [b] フラン-2-イル (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1  
H-4-ピラゾリル] -4-キナゾリニル} ピペラジン-1-イル) メタノン

収量: 7. 4mg

実施例 328

(4-クロロフェニル) (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1 H-4  
-ピラゾリル] -4-キナゾリニル} ピペラジン-1-イル) メタノン

収量: 5. 5mg

実施例 329

3- (ジエチルアミノ) -1- (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1  
H-4-ピラゾリル] -4-キナゾリニル} ピペラジン-1-イル) -1-プロパ  
ノン

収量: 5. 9mg

実施例 330

1- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -4-キナ  
ゾリニル} -4-ピペリジルアミン

収量: 8. 2mg

実施例 331

N- (1- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -4  
-キナゾリニル} -4-ピペリジル) ベンズアミド

収量: 7. 0mg

実施例 332

N- (4-フルオロフェニル) -N- (1- {6- [3- (4-フルオロフェニル)  
-1 H-4-ピラゾリル] -4-キナゾリニル} -4-ピペリジル) アミン

収量: 9. 4mg

実施例 333

N, N-ジメチル-N' - (1- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1 H-4  
-ピラゾリル] -4-キナゾリニル} -4-ピペリジル) スルファミド

収量: 6. 6mg

## 実施例 3 3 4

4 - [4 - (1 H-3-インドリル) ピペリジノ] - 6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-4-ピラゾリル] キナゾリン

収量: 11.8 mg

## 実施例 3 3 5

4 - (4-ベンジル-2-メチルピペラジン-1-イル) - 6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-4-ピラゾリル] キナゾリン

収量: 11.6 mg

## 実施例 3 3 6

6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-4-ピラゾリル] - 4 - (4-フェネチルピペラジン-1-イル) キナゾリン

収量: 13.7 mg

## 実施例 3 3 7

4 - (4 - {6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-4-ピラゾリル] - 4 - キナゾリニル} ピペラジン-1-イル) ベンゾニトリル

収量: 8.3 mg

## 実施例 3 3 8

4 - (4 - {6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-4-ピラゾリル] - 4 - キナゾリニル} ピペラジン-1-イル) フェノール

収量: 9.1 mg

## 実施例 3 3 9

4 - [4 - (2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-4-ピラゾリル] キナゾリン

収量: 6.3 mg

## 実施例 3 4 0

4 - (1 - {6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-4-ピラゾリル] - 4 - キナゾリニル} - 4-ピペリジル) - 1-ブタノール

収量: 3.8 mg

## 実施例 341

N, N-ジメチル-4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニル}-1-ピペラジンスルホンアミド

収量: 2.7 mg

## 実施例 342

N-{4-[(1-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニル}-4-ピペリジル)メチル]フェニル}メタンスルホンアミド

収量: 14.5 mg

## 実施例 343

N-{4-[(1-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニル}-4-ピペリジル)カルボニル]フェニル}メタンスルホンアミド

収量: 13.8 mg

## 実施例 344

6-[(1-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニル}-4-ピペリジル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2 $\lambda^6$ , 1-ベンゾチアジン-2, 2-ジオン

収量: 11.9 mg

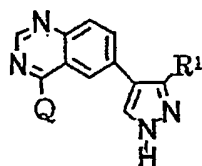
## 実施例 345

N-{4-[(1-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニル}-4-ピペリジル)スルホニル]フェニル}メタンスルホンアミド

収量: 8.4 mg

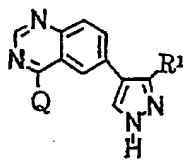
実施例 269 から実施例 345 の化合物の構造と MS スペクトラムデータを、表 2 ~ 表 8 に示す。

表 2



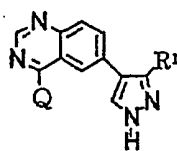
実施例No	-R1	-Q	MSm/e(ESI) (MH <sup>+</sup> )
269	H		328
270	H		371
271	H		294
272	H		296
273	H		252
274	H		415
275	H		407
276	H		401
277	H		403
278	H		372

表3



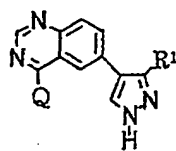
実施例No	R1	-Q	MSm/e(ESI) (MH <sup>+</sup> )
279	H		419
280	H		295
281	H		399
282	H		389
283	H		402
284	H		385
285	H		385
286	H		373
287	H		391
288	H		388
289	H		463
290	H		477

表4



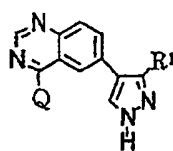
実施例No	R1	-Q	MSm/e(ESI) (MH <sup>+</sup> )
291	H		489
292	H		513
293	Me		309
294	Me		342
295	Me		385
296	Me		308
297	Me		266
298	Me		439
299	Me		266
300	Me		429
301	Me		421
302	Me		415
303	Me		417

表 5



実施例No.	R1	-Q	MSm/e(ESI) (MH <sup>+</sup> )
304	Me		386
305	Me		439
306	Me		433
307	Me		309
308	Me		416
309	Me		409
310	Me		399
311	Me		399
312	Me		405
313	Me		477
314	4-F-Ph		389
315	4-F-Ph		422
316	4-F-Ph		465

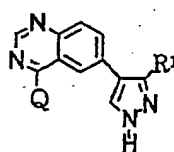
表6



実施例No	R1	-Q	MSm/e(ESI) (MH <sup>+</sup> )
317	4-F-Ph		388
318	4-F-Ph		390
319	4-F-Ph		404
320	4-F-Ph		519
321	4-F-Ph		346
322	4-F-Ph		509
323	4-F-Ph		501
324	4-F-Ph		495
325	4-F-Ph		497
326	4-F-Ph		466
327	4-F-Ph		519
328	4-F-Ph		513
329	4-F-Ph		502

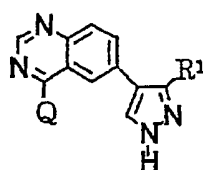
表7





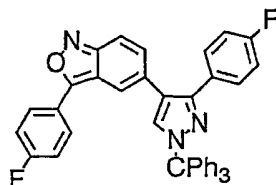
実施例No	R1	-Q	MSm/e(ESI) (MH <sup>+</sup> )
330	4-F-Ph		389
331	4-F-Ph		493
332	4-F-Ph		483
333	4-F-Ph		496
334	4-F-Ph		489
335	4-F-Ph		479
336	4-F-Ph		479
337	4-F-Ph		476
338	4-F-Ph		467
339	4-F-Ph		485
340	4-F-Ph		446
341	4-F-Ph		482
342	4-F-Ph		557

表 8



実施例No	R1	-Q	MSm/e(ESI) (MH <sup>+</sup> )
343	4-F-Ph		571
344	4-F-Ph		583
345	4-F-Ph		607

## 実施例 346



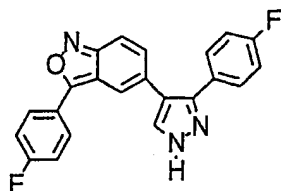
3-(4-フルオロフェニル)-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリ  
チル-1H-4-ピラゾリル]ベンゾ[c]イソオキサゾール

製造例109で得られた5-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)ベンゾ[c]イソオキサゾール100mgと3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例25化合物)230mgから実施例21と同様の方法で標題化合物131mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.16-7.24(m, 8H), 7.32-7.45(m, 14H), 7.58(d, J=9.6Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.98-8.04(m, 2H)

## 実施例 347



3-(4-フルオロフェニル)-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]ベンゾ[c]イソキサゾール

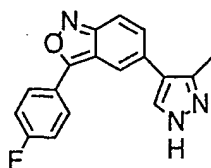
実施例346で得られた3-(4-フルオロフェニル)-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]ベンゾ[c]イソキサゾール58mgとトリフルオロ酢酸1mLから実施例84と同様の方法でトリチル基を脱保護し、標題化合物28mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.25(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.20-7.32(m, 2H), 7.38-7.52(m, 4H), 7.60(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.85(br, 1H), 8.05-8.08(m, 2H), 8.12-8.26(br, 1H)

MS m/e(ESI) 374(MH<sup>+</sup>)

実施例348



3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)ベンゾ[c]イソキサゾール

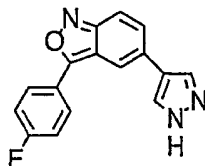
製造例109で得られた5-ブromo-3-(4-フルオロフェニル)ベンゾ[c]イソキサゾール100mgと3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例30化合物)94mgから実施例21と同様の方法で3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)ベンゾ[c]イソキサゾールを淡黄色結晶として得た。次にこのものを実施例84と同様の方法でトリフルオロ酢酸1mLを用いてトリチル基を脱保護し、標題化合物24mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.44(s, 3H), 7.46(m, 2H), 7.64(d, J=9.2Hz, 1H), 7.70(d, J=9.2Hz, 1H), 7.89(s, 2H),  
8.14-8.22(m, 2H)

MS m/e(ESI) 294(MH<sup>+</sup>)

実施例 3 4 9



3-(4-フルオロフェニル)-5-(1H-4-ピラゾリル)ベンゾ[c]イソ  
オキサゾール

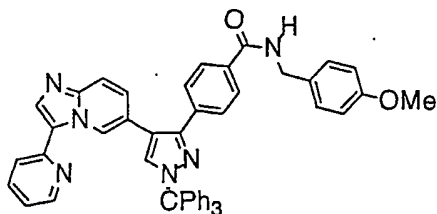
製造例 1 0 9 で得られた 5-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)ベンゾ[c]イソオキサゾール 5 0 m g と 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 9 0 m g から実施例 2 1 と同様の方法で、3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)ベンゾ[c]イソオキサゾール 7 5 m g を黄色結晶として得た。このものを実施例 8 4 と同様の方法によりトリフルオロ酢酸 1 m L を用いてトリチル基を脱保護し、標題化合物 2 9 m g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.42-7.50(m, 2H), 7.68(d, J=9.5Hz, 1H), 7.80(dd, J=1.6Hz, J=9.5Hz, 1H), 8.15(s, 1H),  
8.18-8.26(m, 4H)

MS m/e(ESI) 280(MH<sup>+</sup>)

実施例 3 5 0



N-(4-メトキシベンジル)-4-[4-(3-ピリジン-2-イル-イミダゾ  
ール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]ベンザミド

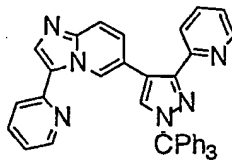
[1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル] ベンズアミド

実施例 48 と同様の反応により、4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3-ピラゾリル} 安息香酸 (実施例 46 化合物) 120 mg、*p*-メトキシベンジルアミン 30 mg から標題化合物 139 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.79(s, 3H), 4.55(d, J=4.8Hz, 2H), 6.27(t, J=4.8Hz, 1H), 6.86(d, J=8.8Hz, 2H), 7.07(m, 1H), 7.14(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.26(m, 8H), 7.35(m, 9H), 7.50(s, 1H), 7.60(m, 3H), 7.68(m, 4H), 8.09(s, 1H), 8.38(d, J=6.4Hz, 1H), 9.81(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 351



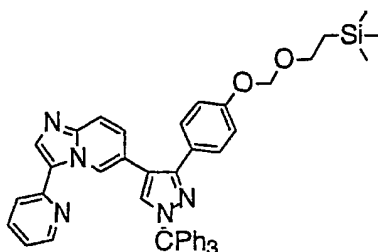
3-ピリジン-2-イル-6- (3-ピリジン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

実施例 29 と同様の反応により、6-ブromo-3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 63 化合物) 55 mg と 3- (2-ピリジル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 166 化合物) 173 mg から標題化合物 142 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.10(m, 1H), 7.16(m, 2H), 7.25-7.40(m, 15H), 7.48(m, 1H), 7.56(m, 2H), 7.68(m, 3H), 7.77(d, J=7.6Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 8.42(m, 1H), 10.00(brs, 1H)

実施例 352



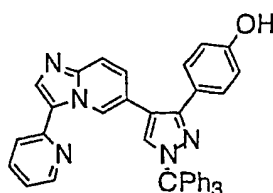
3-(ピリジン-2-イル)-6-{3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例 29 と同様の反応により、6-ブromo-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 63 化合物）548mg と 3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 165 化合物）2.3g から標題化合物 1.24g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.05(s, 9H), 0.95(m, 2H), 3.74(m, 2H), 5.19(s, 2H), 6.96(d, J=8.8Hz, 2H), 7.12(ddd, J=6.8, 6.8, 2.0Hz, 1H), 7.20(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23-7.39(m, 15H), 7.48(m, 3H), 7.59(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.71(m, 2H), 8.11(s, 1H), 8.48(m, 1H), 9.83(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 353



4-{4-[3-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル}フェノール

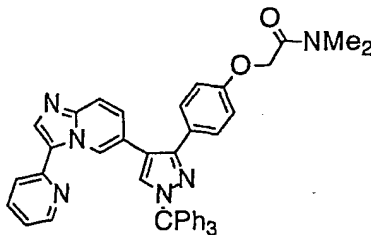
3-(ピリジン-2-イル)-6-{3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル}イミダゾ

[1, 2-*a*] ピリジン (実施例 352 化合物) 1.23 g、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M テトラヒドロフラン溶液) 8.5 mL、ヘキサメチル亜りん酸トリアミド 10 mL の混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加えて有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えてトリチュレーションし、結晶を濾取して標題化合物 1.01 g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.80(d, J=8.4Hz, 2H), 7.15(t, J=6.8Hz, 1H), 7.21(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.23-7.40(m, 17H), 7.44(s, 1H), 7.53(d, J=9.2Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 8.07(s, 1H), 8.54(d, J=4.8Hz, 1H), 9.82(brs, 1H)

#### 実施例 354



*N,N*-ジメチル-2-〔4-〔4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ  
[1, 2-*a*] ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イ  
ル] フェノキシ} アセタミド

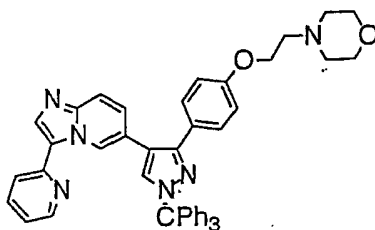
4-〔4-〔3-(ピリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル〕-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル〕フェノール (実施例 353 化合物) 90 mg、2-クロロ-*N,N*-ジメチルアセタミド 28 mg を実施例 190 と同様の条件で反応させ、標題化合物 80 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.93(s, 3H), 3.03(s, 3H), 4.60(s, 2H), 6.84(d, J=8.0Hz, 2H), 7.11(t, J=6.4Hz, 1H),

7.17(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.20-7.38(m, 16H), 7.45(m, 2H), 7.57(d, J=9.2Hz, 1H), 7.68(m, 2H), 8.08(s, 1H), 8.44(d, J=4.8Hz, 1H), 9.80(brs, 1H)

### 実施例 3 5 5



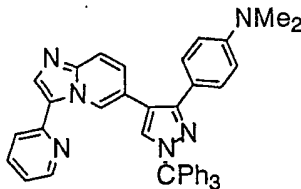
6 - { 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) フェニル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン

4 - { 4 - [ 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } フェノール ( 実施例 3 5 3 化合物 ) 9 0 m g 、 N - ( 2 - クロロエチル ) モルホリン塩酸塩 4 2 m g を実施例 1 9 0 と同様の条件で反応させ、標題化合物 6 3 m g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.55(t, J=4.4Hz, 4H), 2.77(t, J=5.6Hz, 2H), 3.72(t, J=4.4Hz, 4H), 4.06(t, J=5.6Hz, 2H), 6.81(d, J=8.8Hz, 2H), 7.11(ddd, J=6.4, 6.4, 1.6Hz, 1H), 7.17(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23-7.38(m, 15H), 7.44(m, 3H), 7.57(d, J=9.2Hz, 1H), 7.68(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.44(m, 1H), 9.81(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

### 実施例 3 5 6



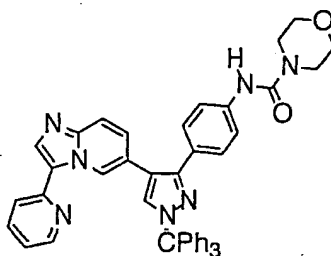


ジメチル {4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル] フェニル} アミン  
 製造例 153 と同様の反応により、4-{4-[3-(2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3-ピラゾリル} アニリン (実施例 49 化合物) 100 mg から標題化合物 89 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.91(s, 6H), 6.62(d, J=8.8Hz, 2H), 7.11(m, 1H), 7.21(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.22-7.38(m, 16H), 7.40(m, 2H), 7.56(d, J=9.2Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 8.08(s, 1H), 8.46(m, 1H), 9.80(brs, 1H)

実施例 357



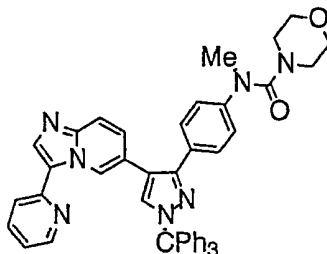
モルホリン-4-カルボン酸 {4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル] フェニル} アミド

4-{4-[3-(2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3-ピラゾリル} アニリン (実施例 49 化合物) 220 mg、4-モルホリンカルボニルクロリド 47 μL から実施例 193 と同様の条件で、標題化合物 147 mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.46(t, J=4.4Hz, 4H), 3.71(t, J=4.4Hz, 4H), 6.38(s, 1H), 7.11(ddd, J=6.4, 6.4, 1.6Hz, 1H), 7.16(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23-7.38(m, 17H), 7.46(m, 3H), 7.57(d, J=9.2Hz, 1H), 7.68(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.49(m, 1H), 9.82(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 3 5 8



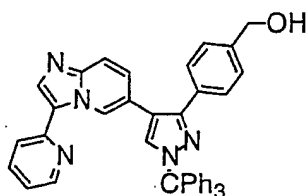
モルホリン-4-カルボン酸 メチル {4- [4- (3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル] フェニル} アミド

水素化ナトリウム 6 mg を *N, N*-ジメチルホルムアミド 2 mL に懸濁させ、窒素気流中氷水冷却下で、モルホリン-4-カルボン酸 {4- [4- (3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル] フェニル} アミド (実施例 3 5 7 化合物) 64 mg の *N, N*-ジメチルホルムアミド溶液 3 mL を加え、室温に戻して 20 分撹拌した。氷冷下、よう化メチル 7  $\mu$ L を加え 20 分撹拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 55 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.14(t, J=4.4Hz, 4H), 3.18(s, 3H), 3.43(t, J=4.4Hz, 4H), 6.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.13(m, 1H), 7.17(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.28(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.48(s, 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 7.60(d, J=9.2Hz, 1H), 7.71(m, 2H), 8.12(s, 1H), 8.47(m, 1H), 9.84(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 3 5 9



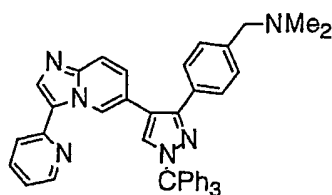
{4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル]フェニル}メタノール

6-ブロモ-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例63化合物)2g、メチル 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル]ベンゾエート及びエチル 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル]ベンゾエートの混合物5gから、実施例10と同様に反応させ4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル]安息香酸メチルエステル及び4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル]安息香酸エチルエステルの混合物4.54gを淡黄色アモルファスとして得た。水素化リチウムアルミニウム50mgのテトラヒドロフラン懸濁液10mLに、エステル混合物638mgを加え、50℃で2時間攪拌した。反応液を氷水中冷却し、フッ化ナトリウム220mg、水80μLを加え、室温に戻して40分攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物298mgを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.65(s, 2H), 7.11(m, 1H), 7.17(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.23-7.38(m, 15H), 7.49(s, 1H), 7.53(d, J=8.0Hz, 2H), 7.56(d, J=9.2Hz, 1H), 7.68(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.44(m, 1H), 9.82(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例360

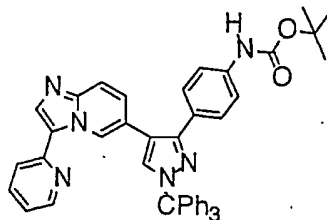


ジメチル {4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル] ベンジル} アミン  
 {4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル] フェニル} メタノール (実施例 359 化合物) 296 mg、酸化マンガン (IV) 844 mg、クロロホルム 20 mL の混合物を 1 時間加熱還流した。反応液を冷却して不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮した。4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル] ベンズアルデヒドの粗生成物 264 mg を淡褐色アモルファスとして得た。このアルデヒド体 100 mg、ジメチルアミン (50% 水溶液) 35  $\mu$ L から製造例 153 と同様の条件で、標題化合物 81 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.18(s, 6H), 3.38(s, 2H), 7.11(m, 1H), 7.17(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.19(d, J=8.0Hz, 2H), 7.23-7.38(m, 15H), 7.48(m, 3H), 7.57(d, J=9.2Hz, 1H), 7.67(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.44(m, 1H), 9.82(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 361



{4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル] フェニル} カルバミン酸 t-

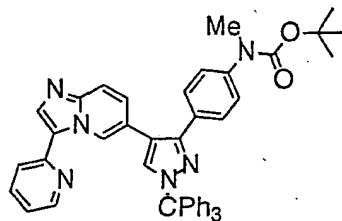
ブチルエステル

4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル} 安息香酸 (実施例 46 化合物) 200 mg、ジフェニルホスホン酸アジド 70  $\mu$ L、トリエチルアミン 33 mg、*t*-ブチルアルコール 2.4 mL、トルエン 12 mL、*N,N*-ジメチルホルムアミド 3 mL の混合物を 80℃ で 4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 95 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.50(s, 9H), 6.46(brs, 1H), 7.09(m, 1H), 7.17(dd,  $J=9.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.23-7.38(m, 17H), 7.45(m, 3H), 7.57(d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.68(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.45(m, 1H), 9.81(dd,  $J=1.6, 0.8$ Hz, 1H)

## 実施例 362



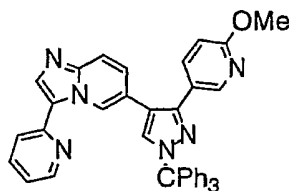
メチル {4- [4- (3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル] フェニル} カルバミン酸 *t*-ブチルエステル

{4- [4- (3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル] フェニル} カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (実施例 361 化合物) 93 mg から、実施例 358 と同様の条件で標題化合物 71 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.40(s, 9H), 3.20(s, 3H), 7.12(m, 3H), 7.18(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.23-7.38(m, 15H),  
7.47(s, 1H), 7.49(d, J=8Hz, 2H), 7.58(d, J=9.2Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 8.10(s, 1H), 8.47(m,  
1H), 9.85(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 3 6 3

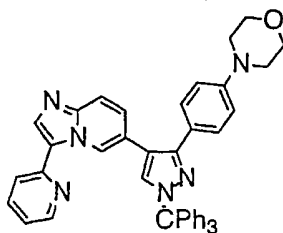


6-[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン  
6-ブプロモ-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例63  
化合物)137mgと3-(2-メトキシピリジン-5-イル)-1-トリチル-  
1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例167化合物)408mgから実施例29  
と同様の反応により、標題化合物254mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.86(s, 3H), 6.67(d, J=8.8Hz, 1H), 7.11(m, 1H), 7.18(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.23-  
7.38(m, 15H), 7.51(s, 1H), 7.61(d, J=9.2Hz, 1H), 7.70(m, 4H), 8.10(s, 1H), 8.41(m, 1H),  
9.83(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 3 6 4



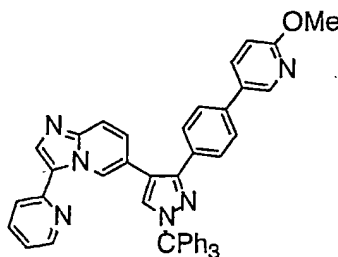
6-[3-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾ

ールー４－イル】－３－（ピリジン－２－イル）イミダゾ【１，２－*a*】ピリジン  
 ６－プロモ－３－（２－ピリジル）イミダゾ【１，２－*a*】ピリジン（製造例６３  
 化合物）８３ｍｇと３－【４－（モルホリン－４－イル）フェニル】－１－トリチ  
 ル－１*H*－４－ピラゾリルボロン酸（製造例１７０化合物）３１２ｍｇから実施例  
 ２９と同様の反応により、標題化合物１５６ｍｇを淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.11(t, J=4.4Hz, 4H), 3.84(t, J=4.4Hz, 4H), 6.80(d, J=9.2Hz, 2H), 7.11(m, 1H), 7.20(m, 1H), 7.23-7.38(m, 15H), 7.45(m, 3H), 7.57(d, J=9.2Hz, 1H), 7.68(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.46(d, J=4.8Hz, 1H), 9.82(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例３６５



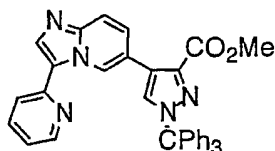
６－【３－【４－（６－メトキシピリジン－３－イル）フェニル】－１－トリチル  
－１*H*－ピラゾール－４－イル】－３－（ピリジン－２－イル）イミダゾ【１，２  
－*a*】ピリジン

６－プロモ－３－（２－ピリジル）イミダゾ【１，２－*a*】ピリジン（製造例６３  
 化合物）８３ｍｇと３－【４－（６－メトキシピリジン－３－イル）フェニル】－  
 １－トリチル－１*H*－４－ピラゾリルボロン酸（製造例１７３化合物）３２６ｍｇ  
 から実施例２９と同様の反応により、標題化合物２１６ｍｇを無色アモルファスと  
 して得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.96(s, 3H), 6.79(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 7.10(m, 1H), 7.23(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.24-  
 7.38(m, 15H), 7.43(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.61-7.70(m, 5H), 7.73(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H),  
 8.10(s, 1H), 8.35(m, 2H), 9.87(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 3 6 6



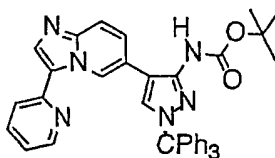
4-[3-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステル

6-ブromo-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例63化合物) 274mgと実施例45の合成過程で得られた4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾールカルボン酸 メチルエステル625mgを実施例10と同様に反応させ、標題化合物230mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.80(s, 3H), 7.16(m, 1H), 7.22(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.47(m, 2H), 7.66(m, 2H), 7.73(m, 1H), 8.12(s, 1H), 8.60(m, 1H), 10.01(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 3 6 7



{4-[3-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル}カルバミン酸 t-ブチルエステル

4-[3-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステル(実施例366化合物) 228mg、1N水酸化ナトリウム水溶液0.8mL、メタノール5mL、テトラヒドロフラン3mLの混合物を50℃で4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム、酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄

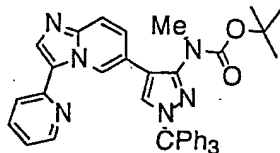


後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させ、トリチュレーションして真空ポンプで減圧乾燥し、4-[3-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸 172 mg を淡褐色結晶として得た。このカルボン酸体から実施例 361 と同様の条件下で、標題化合物 78 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20(s, 9H), 7.14(m, 1H), 7.21(m, 6H), 7.34(m, 10H), 7.54(s, 1H), 7.62(d, J=9.2Hz, 1H), 7.71(m, 2H), 8.10(s, 1H), 8.64(d, J=4.4Hz, 1H), 10.16(brs, 1H)

#### 実施例 368



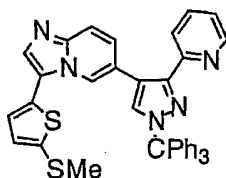
メチル {4-[3-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル} カルバミン酸 *t*-ブチルエステル

{4-[3-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル} カルバミン酸 *t*-ブチルエステル 76 mg から、実施例 358 と同様の条件下で標題化合物 42 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.16(s, 9H), 3.29(s, 3H), 7.15(m, 1H), 7.21(m, 6H), 7.33(m, 10H), 7.54(s, 1H), 7.62(d, J=9.2Hz, 1H), 7.71(m, 2H), 8.11(s, 1H), 8.74(m, 1H), 10.25(brs, 1H)

#### 実施例 369



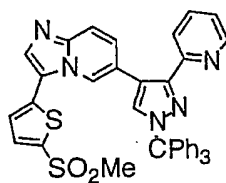
3-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

3-ヨード-6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例216化合物)216mg、トリブチル[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]スタナン(製造例46化合物)260mgから実施例21と同様の反応により、標題化合物171mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 7.05(d, J=4.0Hz, 1H), 7.07(d, J=4.0Hz, 1H), 7.20(m, 1H), 7.22-7.38(m, 15H), 7.46(m, 1H), 7.54(m, 2H), 7.67(m, 2H), 7.76(d, J=7.6Hz, 1H), 8.47(m, 1H), 8.84(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

実施例370



3-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

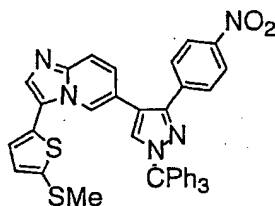
3-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(実施例369化合物)169mgから製造例59と同様の方法で、標題

化合物 1 1 1 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.23(s, 3H), 7.21-7.38(m, 18H), 7.55(s, 1H), 7.60(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.69(ddd, J=8.0, 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.72(d, J=4.4Hz, 1H), 7.80(d, J=8.0Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.48(m, 1H), 8.95(brs, 1H)

### 実施例 3 7 1



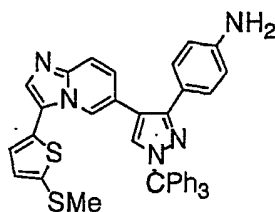
3-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例58化合物)260mg、3-(4-ニトロフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール(製造例168化合物)535mgから実施例10と同様の反応により、標題化合物246mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.49(s, 3H), 6.91(d, J=3.6Hz, 1H), 7.01(d, J=3.6Hz, 1H), 7.11(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.24(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.49(s, 1H), 7.62(d, J=9.6Hz, 1H), 7.69(d, J=8.8Hz, 2H), 7.72(s, 1H), 8.15(d, J=8.8Hz, 2H), 8.21(d, J=0.8Hz, 1H)

### 実施例 3 7 2



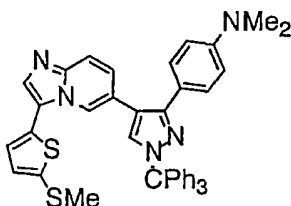
4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} フェニルアミン

3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) -6- [3- (4-ニトロフェニル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (実施例 371 化合物) 244 mg から製造例 152 と同様の反応により、標題化合物 160 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.47(br, 2H), 2.52(s, 3H), 6.63(d, J=8.4Hz, 2H), 6.79(d, J=3.6Hz, 1H), 7.04(d, J=3.6Hz, 1H), 7.16(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.22-7.38(m, 15H), 7.41(s, 1H), 7.46(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.58(d, J=9.2Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 8.22(brs, 1H)

### 実施例 373



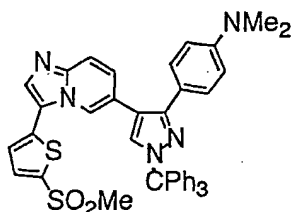
ジメチル (4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} フェニル) アミン

4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} フェニルアミン (実施例 372 化合物) 158 mg から製造例 153 と同様の反応により、標題化合物 97 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.50(s, 3H), 2.95(s, 6H), 6.67(d, J=9.2Hz, 2H), 6.76(d, J=3.6Hz, 1H), 6.95(d, J=3.6Hz, 1H), 7.17(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.32(m, 9H), 7.36(d, J=8.8Hz, 2H), 7.47(m, 1H), 7.56(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 8.24(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 374



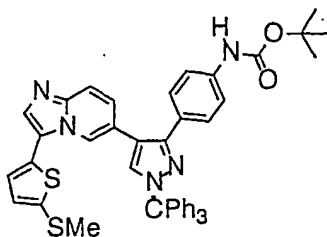
(4 - {4 - [3 - (5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} フェニル) ジメチルアミン

ジメチル (4 - {4 - [3 - (5 - メチルスルファニルチオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} フェニル) アミン (実施例 373 化合物) 95 mg から製造例 59 と同様の方法で、標題化合物 88 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.96(s, 6H), 3.20(s, 3H), 6.69(d, J=9.2Hz, 2H), 6.85(d, J=4.0Hz, 1H), 7.22-7.38(m, 18H), 7.45(s, 1H), 7.57(d, J=4.0Hz, 1H), 7.62(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 8.24(brs, 1H)

## 実施例 375



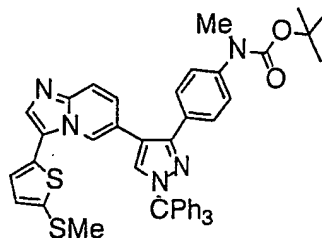
(4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} フェニル) カルバミン酸 t-ブチルエステル

6-ブromo-3- [5- (メチルスルファニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 58 化合物) 260 mg、4- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1-トリチル-1 H-3-ピラゾリル] 安息香酸 メチルエステル及び 4- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1-トリチル-1 H-3-ピラゾリル] 安息香酸 メチルエステルの混合物 1 g から、実施例 10 と同様に反応させ 4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} 安息香酸 メチルエステル及び 4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} 安息香酸 エチルエステルの混合物 515 mg を淡黄色アモルファスとして得た。このエステル体 300 mg、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.3 mL、エタノール 7 mL の混合物を 50℃ で 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて有機層を分取した。不溶物を溶解するためにこの有機層にジクロロメタン、メタノールを加え、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にトルエンを加えて共沸し、4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} 安息香酸の粗生成物 416 mg を白色結晶として得た。このカルボン酸 414 mg から実施例 361 と同様の反応により、標題化合物 62 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.50(s, 9H), 2.51(s, 3H), 6.53(brs, 1H), 6.78(d, J=3.6Hz, 1H), 7.01(d, J=3.6Hz, 1H), 7.13(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.22-7.38(m, 17H), 7.42(m, 3H), 7.56(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 8.19(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 376



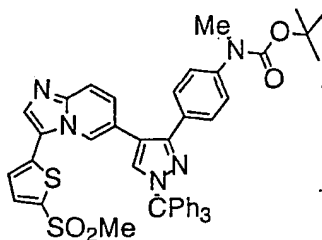
メチル (4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} フェニル) カルバミン酸 t-ブチルエステル

(4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} フェニル) カルバミン酸 t-ブチルエステル (実施例 375 化合物) 60 mg から実施例 358 と同様の方法で、標題化合物 59 mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.43(s, 9H), 2.52(s, 3H), 3.25(s, 3H), 6.81(d, J=4.0Hz, 1H), 7.03(d, J=4.0Hz, 1H), 7.14(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.18(d, J=8.4Hz, 2H), 7.25(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.42(s, 1H), 7.45(d, J=8.4Hz, 2H), 7.57(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 8.22(d, J=0.8Hz, 1H)

## 実施例 377



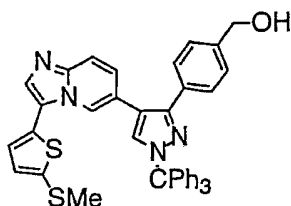
メチル (4- {4- [3- (5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} フェニル) カルバミン酸 t-ブチルエステル

メチル (4 - {4 - [3 - (5 - メチルスルファニルチオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} フェニル) カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (実施例 376 化合物) 57 mg から製造例 59 と同様の方法で、標題化合物 49 mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.45(s, 9H), 3.20(s, 3H), 3.25(s, 3H), 6.91(d, J=4.0Hz, 1H), 7.24(m, 9H), 7.34(m, 9H), 7.45(m, 3H), 7.63(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.67(d, J=4.0Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 8.22(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例 378



(4 - {4 - [3 - (5 - メチルスルファニルチオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} フェニル) メタノール

実施例 375 の合成過程で得られた 4 - {4 - [3 - (5 - メチルスルファニルチオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} 安息香酸 メチルエステル及び 4 - {4 - [3 - (5 - メチルスルファニルチオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} 安息香酸 エチルエステルの混合物 196 mg から実施例 359 と同様の方法で、標題化合物 124 mg を淡黄色固体として得た。

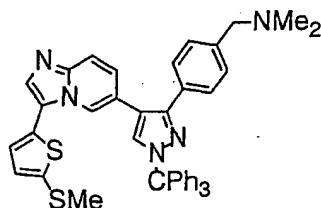
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.51(s, 3H), 4.71(s, 2H), 6.79(d, J=3.6Hz, 1H), 7.01(d, J=3.6Hz, 1H), 7.15(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 8H), 7.34(m, 9H), 7.46(s, 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 7.57(dd, J=9.2,



0.8Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 8.20(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

### 実施例 379



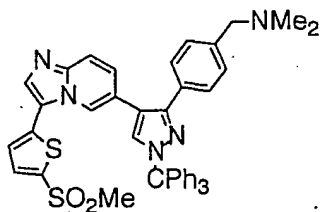
ジメチル (4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} ベンジル) アミン

(4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} フェニル) メタノール (実施例 378 化合物) 122mg から実施例 360 と同様の方法で、標題化合物 82mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.24(s, 6H), 2.50(s, 3H), 3.44(s, 2H), 6.75(d, J=3.6Hz, 1H), 6.97(d, J=3.6Hz, 1H), 7.14(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 8H), 7.34(m, 9H), 7.44(s, 1H), 7.45(d, J=8.8Hz, 2H), 7.57(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 8.19(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

### 実施例 380



ジメチル (4- {4- [3- (5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} ベンジル) アミン

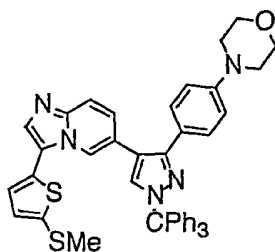
ジメチル (4- {4- [3- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) イ

ミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル} ベンジル) アミン (実施例 379 化合物) 80 mg から製造例 59 と同様の方法で、標題化合物 62 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.22(s, 6H), 3.20(s, 3H), 3.44(s, 2H), 6.86(d, J=4.0Hz, 1H), 7.25(m, 9H), 7.34(m, 9H), 7.45(d, J=8.4Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.61(d, J=4.0Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 8.20(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例 381



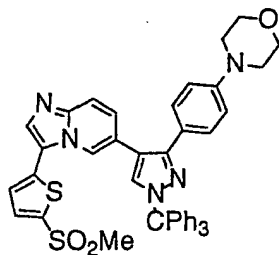
3-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) -6-[3-(4-モルホリン-4-イルフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン

6-ブromo-3-[5-(メチルスルファニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (製造例 58 化合物) 98 mg と 3-[4-(モルホリン-4-イル) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 170 化合物) から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 178 mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.52(s, 3H), 3.15(t, J=4.4Hz, 4H), 3.85(t, J=4.4Hz, 4H), 6.77(d, J=4.0Hz, 1H), 6.85(d, J=9.2Hz, 2H), 7.00(d, J=4.0Hz, 1H), 7.16(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23-7.38(m, 15H), 7.40(d, J=9.2Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.56(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 8.22(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 382



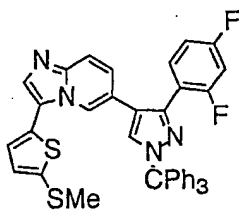
3-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

3-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例381化合物) 176mgから製造例59と同様の方法で、標題化合物149mgを淡黄褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.16(t, J=4.8Hz, 4H), 3.21(s, 3H), 3.86(t, J=4.8Hz, 4H), 6.87(d, J=9.2Hz, 2H), 6.88(d, J=4.0Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 9H), 7.40(d, J=8.8Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 7.62(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.63(d, J=4.0Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 8.23(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 383



6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

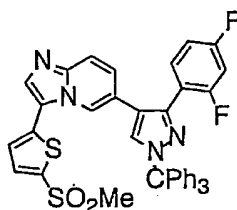
6-ブプロモ-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例58化合物) 130mgと3-(2,4-ジフルオロフ

エニル) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 172 化合物)  
467 mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 128 mg を白色固体  
として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 6.72(d, J=4.0Hz, 1H), 6.82(m, 1H), 6.93(m, 1H), 7.01(d, J=4.0Hz, 1H),  
7.11(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23(m, 6H), 7.34(m, 9H), 7.42(m, 1H), 7.55(dd, J=9.2, 0.8Hz,  
1H), 7.56(s, 1H), 7.66(s, 1H), 8.09(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 384



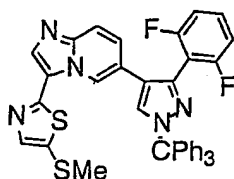
6 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル ] - 3 - ( 5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - *a* ] ピリジン

6 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル ] - 3 - ( 5 - メチルスルファニルチオフェン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - *a* ] ピリジン (実施例 383 化合物) 126 mg から製造例 59 と同様の方法  
で、標題化合物 120 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.23(s, 3H), 6.83(ddd, J=9.2, 9.2, 2.4Hz, 1H), 6.90(d, J=4.0Hz, 1H), 6.98(m, 1H),  
7.20(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.24(m, 6H), 7.34(m, 9H), 7.46(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.62(dd,  
J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.65(d, J=4.0Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 8.12(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 385



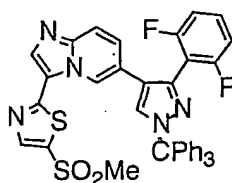
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例218化合物)98mgと3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例211化合物)280mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物152mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.51(s, 3H), 6.93(dd, J=8.8, 8.4Hz, 1H), 7.22(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.24-7.38(m, 17H), 7.50(s, 1H), 7.57(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.99(s, 1H), 9.43(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

実施例386



6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

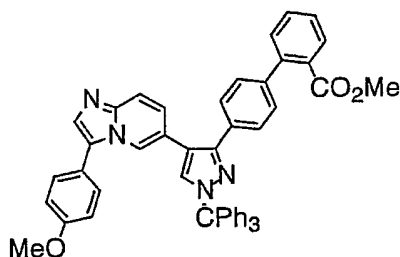
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例385化合物)150mgから製造例59と同様の方法

で、標題化合物 152 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.26(s, 3H), 6.95(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.24-7.40(m, 18H), 7.64(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.16(s, 1H), 9.42(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

### 実施例 387



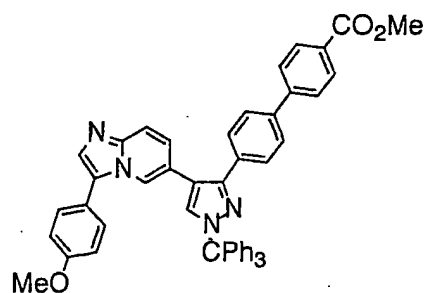
4' - {4 - [3 - (4-メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン-6-イル] - 1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステル

4' - [4 - (3-ヨードイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン-6-イル) - 1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル] ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステル (製造例 230 化合物) 132 mg と 4-メトキシフェニルボロン酸 40 mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 121 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.62(s, 3H), 3.77(s, 3H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.13(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.22-7.39(m, 19H), 7.40(m, 3H), 7.52(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.58(m, 4H), 7.80(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 8.14(t, J=1.2Hz, 1H)

### 実施例 388



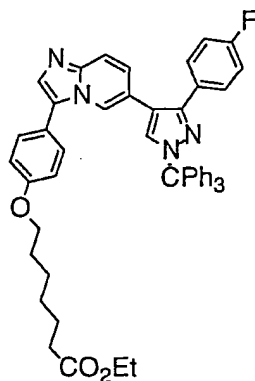
4' - {4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} ビフェニル - 4 - カルボン酸 メチルエステル

6 - ブロモ - 3 - (4 - メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (製造例 50 化合物) 123 mg と 4' - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] ビフェニル - 4 - カルボン酸 メチルエステル (製造例 175 化合物) 238 mg から実施例 10 と同様の反応により、標題化合物 149 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.67(s, 3H), 3.93(s, 3H), 6.76(d, J=8.8Hz, 2H), 7.14(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 2H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 9H), 7.46(s, 1H), 7.62(m, 5H), 7.69(d, J=8.4Hz, 2H), 8.07(brs, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 2H)

実施例 389



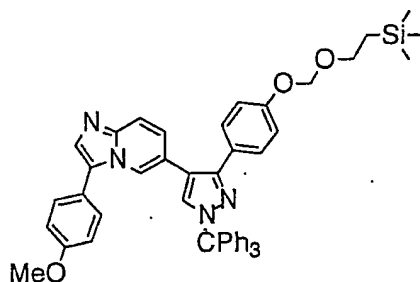
7-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)ヘプタン酸 エチルエステル

4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノール(実施例14化合物) 200mg、7-ブプロモヘプタン酸 エチルエステル232mg、よう化ナトリウム6mg、炭酸カリウム68mg、N、N-ジメチルホルムアミド15mLの混合物を80℃で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、食塩水で二回および飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物157mgを淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 1.43(m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.82(m, 2H), 2.33(t, J=7.6Hz, 2H), 3.99(t, J=6.4Hz, 2H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 6.88(d, J=8.8Hz, 2H), 7.03(t, J=8.8Hz, 2H), 7.08(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.18(d, J=8.8Hz, 2H), 7.21(m, 8H), 7.32(m, 8H), 7.43(s, 1H), 7.47(dd, J=8.8, 5.2Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.58(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.99(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例390



3-(4-メトキシフェニル)-6-{3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル}イミダ



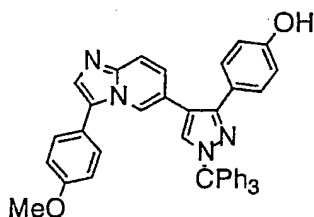
# ゾ [1, 2-a] ピリジン

6-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 50 化合物) 364mg と 3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ) フェニル] -1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 165 化合物) 1.35g から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 698mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.05(s, 9H), 0.96(t, J=7.2Hz, 2H), 3.77(t, J=7.2Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 5.25(s, 2H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 7.04(d, J=9.2Hz, 2H), 7.13(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.24(m, 8H), 7.34(m, 9H), 7.43(m, 3H), 7.59(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 8.07(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 実施例 391



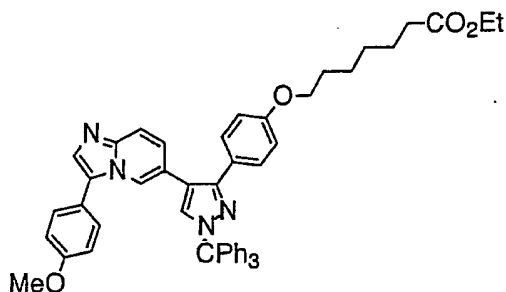
4-{4-[3-(4-メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル} フェノール

3-(4-メトキシフェニル) -6-{3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ) フェニル] -1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (実施例 390 化合物) 696mg を実施例 353 と同様に反応させ、標題化合物 553mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.85(s, 3H), 6.85(d, J=8.4Hz, 2H), 6.97(d, J=8.8Hz, 2H), 7.11(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.20-7.36(m, 19H), 7.52(d, J=9.2Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 8.07(brs, 1H)

## 実施例 392



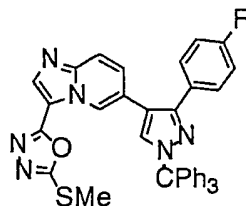
7 - (4 - {4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] - 6 -  
イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} フェノキシ) ヘプタン酸 エ  
チルエステル

4 - {4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6  
 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} フェノール (実施例 3 9  
 1 化合物) 1 8 7 m g、7 - ブロモヘプタン酸 エチルエステル 2 1 4 m g を実施  
 例 3 8 9 と同様に反応させ、標題化合物 1 6 2 m g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.40(m, 2H), 1.48(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.80(m, 2H), 2.30(t,  
 J=7.2Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.96(t, J=6.4Hz, 2H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 6.87(d, J=9.2Hz,  
 2H), 6.88(d, J=8.8Hz, 2H), 7.11(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 2H), 7.23(m, 6H),  
 7.32(m, 9H), 7.40(d, J=8.8Hz, 2H), 7.40(s, 1H), 7.56(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.57(s, 1H),  
 8.03(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 3 9 3



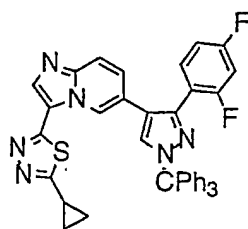
6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ  
ル] - 3 - (5 - メチルスルファニル [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル)  
イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド(製造例274化合物)283mg、二硫化炭素38mg、水酸化ナトリウム20mg、エタノール5mL、水5mLの混合物を4時間加熱加熱還流した。反応液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル}[1,3,4]オキサジアゾール-2-チオール<sub>2</sub>の粗生成物285mgを淡黄色結晶として得た。このチオール体と炭酸カリウム128mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド10mLの混合物に、窒素気流中氷水冷却下でよう化メチル32μLを加え10分撹拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水で二回および飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物148mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.80(s, 3H), 6.95(t, J=8.8Hz, 2H), 7.23(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.26(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.43(d, J=8.8Hz, 1H), 7.44(d, J=8.8Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.66(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 9.25(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例394



3-(5-シクロプロピル[1,3,4]チアジャゾール-2-イル)6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]

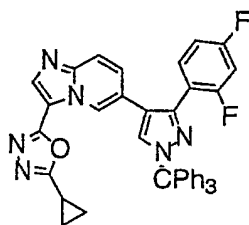
イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

6-ブロモ-3-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例277化合物) 46mgと3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例172化合物) 200mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物67mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.17-1.32(m, 4H), 2.41(m, 1H), 6.73(m, 1H), 6.88(m, 1H), 7.15(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.46(m, 1H), 7.57(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.97(s, 1H), 9.48(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 実施例395



3-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル) 6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

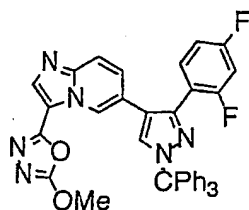
6-ブロモ-3-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例278化合物) 48mgと3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例172化合物) 220mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物61mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20(m, 4H), 2.23(m, 1H), 6.74(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.18(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.45(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.61(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.14(s,

1H), 9.21(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

### 実施例 396



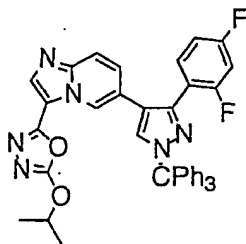
6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-3-(5-メトキシ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例280化合物)32mgと3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例172化合物)152mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物50mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.25(s, 3H), 6.74(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.18(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.45(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.61(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 9.11(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

### 実施例 397



6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-イソプロポキシ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

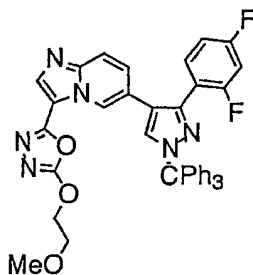
ル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

6-ブロモ-3-(5-イソプロポキシ [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 281 化合物) 31mg と 3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 172 化合物) 160mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 48mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.51(d, J=6.4Hz, 6H), 5.20(m, 1H), 6.74(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.16(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.45(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.60(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 9.13(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 398



6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-3-[5-(2-メトキシエトキシ) [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

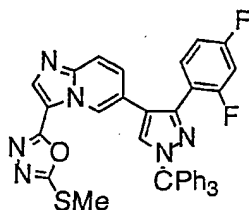
6-ブロモ-3-[5-(2-メトキシエトキシ) [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 282 化合物) 54mg と 3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 172 化合物) 300mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 109mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.25(s, 3H), 3.41(m, 2H), 4.68(m, 2H), 6.75(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.18(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.46(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.60(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H),

8.09(s, 1H), 9.10(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

### 実施例 399



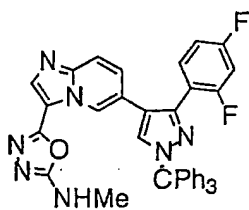
6-[3-(2,4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルファニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド(製造例284化合物)193mgから実施例393と同様の反応により、標題化合物213mgを淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.78(s, 3H), 6.74(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.20(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.45(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.62(d, J=9.2Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 9.17(bris, 1H)

### 実施例 400



(5-{6-[3-(2,4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)メチルアミン

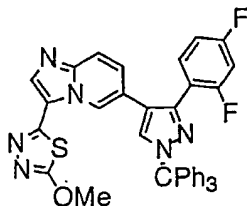
6-[3-(2,4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルファニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-

イル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (実施例 399 化合物) 211mg、ジクロロメタン 10mL の混合物に氷水冷却下 *m*-クロロ過安息香酸 140mg を加え、次いで室温に戻して一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。6-[3-(2, 4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルフィニル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン及び 6-[3-(2, 4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジンの混合物の粗生成物 211mg を緑褐色アモルファスとして得た。この混合物 110mg、メチルアミン (2M テトラヒドロフラン溶液) 4mL、無水テトラヒドロフラン 6mL の混合物を封管中 80℃ で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 81mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.10(d, J=4.0Hz, 3H), 4.78(brd, J=4.0Hz, 1H), 6.74(m, 1H), 6.88(m, 1H), 7.13(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.43(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.58(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 9.17(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例 401



6-[3-(2, 4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン

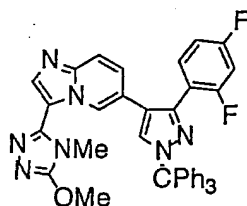


6-ブロモ-3-(5-メトキシ[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例286化合物) 8mgと3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例172化合物) 42mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物11mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.24(s, 3H), 6.74(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.16(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.23-7.38(m, 15H), 7.46(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.89(s, 1H), 9.39(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例402



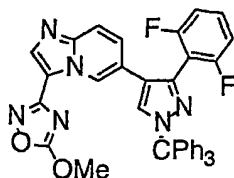
6-[3-(2, 4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ-4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

6-ブロモ-3-(5-メトキシ-4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例288化合物) 35mgと3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例172化合物) 168mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物26mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.60(s, 3H), 4.23(s, 3H), 6.72(m, 1H), 6.85(m, 1H), 7.09(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.24(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.42(m, 1H), 7.55(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.90(s, 1H), 9.33(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例403



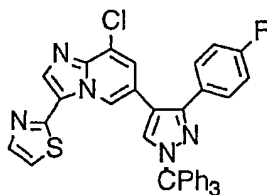
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブromo-3-(5-メトキシ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例290化合物)11mgと3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例211化合物)35mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物35mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.03(s, 3H), 6.93(t, J=8.0Hz, 2H), 7.22(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.23-7.38(m, 17H), 7.58(m, 1H), 7.70(s, 1H), 8.25(s, 1H), 9.50(brs, 1H)

#### 実施例404



2-{8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-チアゾール

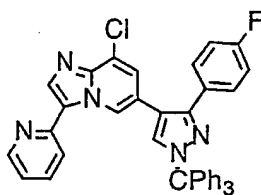
製造例236で得られた8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン300mg、2-(1,1,1-トリブチルスタニル)-1,3-チアゾール182mgを実施例21と同様に反応させ、標題化合物137mgを黄色アモルファス

として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.95-7.03(m, 2H), 7.21-7.42(m, 17H), 7.43-7.51(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.73(d, J=3.2Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 9.51(d, J=1.6Hz, 1H)

#### 実施例 405



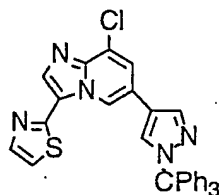
8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 236 で得られた 8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 300mg、2-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジン 179mg を実施例 21 と同様に反応させ、標題化合物 235mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.95-7.03(m, 2H), 7.13-7.78(m, 22H), 8.13(s, 1H), 8.39(d, J=4.0Hz, 1H), 9.76(d, J=1.6Hz, 1H)

#### 実施例 406



2-[8-クロロ-6-(1-トリチル-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]チアゾール

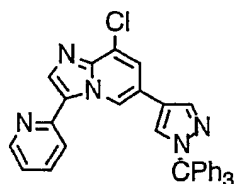
製造例 238 で得られた 8-クロロ-3-ヨード-6-(1-トリチル-1H-4

ーピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン 250mg、2-(1, 1, 1-トリブチルスタニル) -1, 3-チアゾール 192mg を実施例 21 と同様に反応させ、標題化合物 171mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.18-7.25(m, 6H), 7.32(d, J=3.2Hz, 1H), 7.33-7.45(m, 9H), 7.48(d, J=1.2Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.89(d, J=3.2Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 8.14(s, 1H), 9.77(d, J=1.2Hz, 1H)

#### 実施例 407



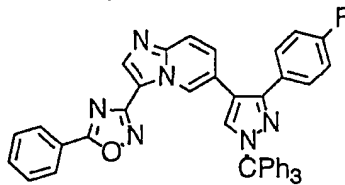
8-クロロ-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-3-(2-ピリジニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン

製造例 238 で得られた 8-クロロ-3-ヨード-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン 250mg、2-(トリ-*n*-ブチルスタニル) ピリジン 189mg を実施例 21 と同様に反応させ、標題化合物 87mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.13-7.43(m, 16H), 7.45(d, J=1.2Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.73-7.81(m, 2H), 7.99(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.64(d, J=4.8Hz, 1H), 10.05(d, J=1.2Hz, 1H)

#### 実施例 408



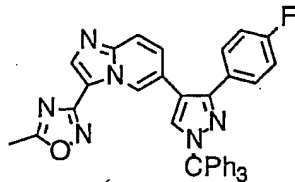
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(5-フェニル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン

1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様の反応を行い、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 25 化合物）19mg と 6-ブromo-3-(5-フェニル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン（製造例 245 化合物）13mg から標題化合物 18mg（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.94-7.02(m, 2H), 7.22-7.44(m, 16H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.56-7.71(m, 4H), 8.20(d, J=8.4Hz, 2H), 8.45(s, 1H), 9.13-9.16(m, 1H)

実施例 409



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン

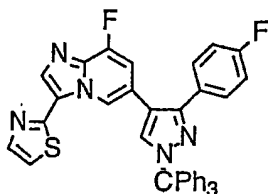
1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様の反応を行い、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 25 化合物）64mg と 6-ブromo-3-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン（製造例 246 化合物）33mg から標題化合物 78mg（白色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.66(s, 3H), 6.92-7.00(m, 2H), 7.17-7.42(m, 16H), 7.44-7.49(m, 2H), 7.50(s, 1H),

7.65(d, J=9.6Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 9.02-9.06(m, 1H)

#### 実施例 4 1 0



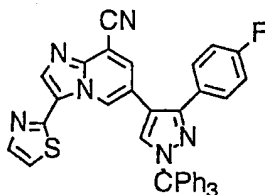
2 - { 8 - フルオロ - 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 1 , 3 - チアゾール

製造例 2 5 1 で得られた 8 - フルオロ - 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 3 - ヨードイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン 1 1 8 m g 、 2 - ( 1 , 1 , 1 - トリブチルスタニル ) - 1 , 3 - チアゾール 8 0 m g を実施例 2 1 と同様に反応させ、標題化合物 9 1 m g を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.92(dd, J=10.8, 1.2Hz, 1H), 6.95-7.02(m, 2H), 7.21-7.43(m, 16H), 7.44-7.51(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.74(d, J=3.2Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 9.39(d, J=1.2Hz, 1H)

#### 実施例 4 1 1



6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 3 - ( 2 - チアゾリル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - カルボニトリル

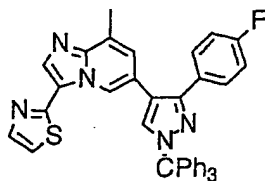
実施例 4 0 4 で得られた 2 - { 8 - クロロ - 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 -

イル} - 1, 3-チアゾール 213 mg の *N*, *N*-ジメチルアセトアミド 2 mL 溶液を、シアン化亜鉛 24 mg、亜鉛粉末 6 mg、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 12 mg 及びジフェニルフォスフィノフェロセン 15 mg と共に 150℃ で 5 時間加熱、さらに上記と同量の試薬を加え 150℃ で 10 時間加熱した。水および酢酸エチルで希釈後、セライトろ過し有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、さらに再結晶を行い標題化合物 68 mg (黄色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.90-7.03(m, 2H), 7.16-7.42(m, 15H), 7.43-7.50(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.68(d, J=3.2Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 8.27(d, J=1.2Hz, 1H), 9.68(d, J=1.2Hz, 1H), 9.88-9.93(m, 1H)

#### 実施例 412



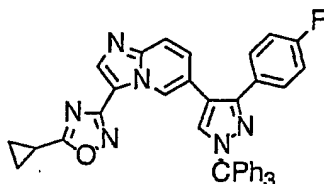
2 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル ] - 8 - メチルイミダゾ [ 1, 2 - *a* ] ピリジン - 3 - イル } - 1, 3 - チアゾール

製造例 254 で得られた 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル ] - 3 - ヨード - 8 - メチルイミダゾ [ 1, 2 - *a* ] ピリジン 195 mg、2 - ( 1, 1, 1 - トリブチルスタニル ) - 1, 3 - チアゾール 132 mg を実施例 21 と同様に反応させ、標題化合物 1.18 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.59(s, 3H), 6.92-6.99(m, 2H), 7.01(brs, 1H), 7.23(d, J=3.6Hz, 1H), 7.23-7.42(m, 15H), 7.44-7.53(m, 3H), 7.73(d, J=3.6Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 9.41(brs, 1H)

## 実施例 4 1 3



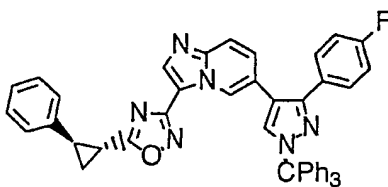
3-(5-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-  
[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-イミ  
ダゾ[1,2-a]ピリジン

1,2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 2 9 と同様の反応を行い、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 2 5 化合物）157mg と 6-プロモ-3-(5-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 2 5 5 化合物）89mg から標題化合物 138mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20-1.39(m, 4H), 2.22-2.30(m, 1H), 6.92-7.02(m, 2H), 7.21(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.23-7.43(m, 15H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.64(d, J=9.6Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 9.01-9.05(m, 1H)

## 実施例 4 1 4



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-[5-(2-フェニルシクロプロピル)-[1,2,4]オキサジアゾール-



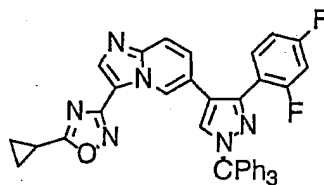
3-イル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様の反応を行い、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 105mg と 6-プロモ-3-[5-(2-フェニルシクロプロピル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 256 化合物) 74mg から標題化合物 107mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.75(ddd, J=8.8, 6.8, 5.2Hz, 1H), 1.91(ddd, J=8.8, 5.2, 5.2Hz, 1H), 2.50(ddd, J=8.8, 5.2, 4.4Hz, 1H), 2.80(ddd, J=8.8, 6.8, 4.4Hz, 1H), 6.92-7.00(m, 2H), 7.16-7.41(m, 21H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.65(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 9.02-9.05(m, 1H)

## 実施例 415



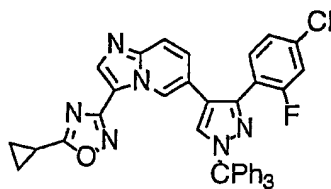
3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様の反応を行い、3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 172 化合物) 628mg と 6-プロモ-3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 255 化合物) 137mg から標題化合物 207mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20-1.38(m, 4H), 2.20-2.30(m, 1H), 6.72-6.80(m, 1H), 6.86-6.95(m, 1H), 7.18(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.22-7.48(m, 16H), 7.48-7.64(m, 2H), 8.26(s, 1H), 8.94(brs, 1H)

## 実施例 4 1 6



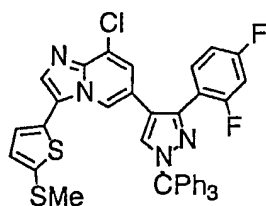
6 - [3 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] - 3 - (5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) - イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 2 9 と同様の反応を行い、3 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 1 8 0 化合物）8 0 7 mg と 6-ブromo-3 - (5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン（製造例 2 5 5 化合物）1 7 0 mg から標題化合物 3 1 7 mg （淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.23-1.35(m, 4H), 2.21-2.29(m, 1H), 7.04(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.13-7.21(m, 2H), 7.22-7.39(m, 15H), 7.41(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.61(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.92-8.96(m, 1H)

## 実施例 4 1 7



8-クロロ-6 - [3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] - 3 - [5 - (メチルスルファニル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

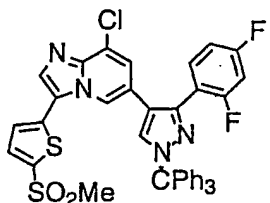
製造例 5 7 と同様にして、トリブチル [5 - (メチルスルファニル) - 2-チエニル

ル] スタナン (製造例 46 化合物) 223mg と 8-クロロ-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン (製造例 258 化合物) 337mg から標題化合物 206mg (黄色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 6.71(d, *J*=3.6Hz, 1H), 6.79-6.86(m, 1H), 6.90-6.98(m, 1H), 7.00(d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.19-7.46(m, 17H), 7.57(s, 1H), 7.69(s, 1H), 8.00(d, *J*=1.6Hz, 1H)

#### 実施例 418



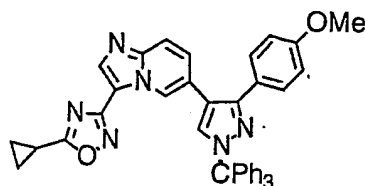
8-クロロ-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

実施例 31 と同様にして、実施例 417 で得られた 8-クロロ-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン 206mg から標題化合物 178mg (淡黄色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.22(s, 3H), 6.80-6.87(m, 1H), 6.89(d, *J*=4.0Hz, 1H), 6.96-6.72(m, 1H), 7.19-7.27(m, 6H), 7.30(d, *J*=1.2Hz, 1H), 7.32-7.49(m, 9H), 7.42-7.50(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.65(d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 8.01(d, *J*=1.2Hz, 1H)

#### 実施例 419



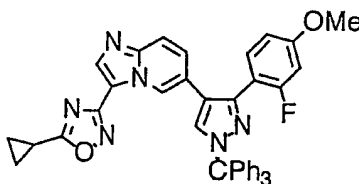
3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様の反応を行い、3-(4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 27 化合物）215mg と 6-ブromo-3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン（製造例 255 化合物）95mg から標題化合物 140mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.22-1.38(m, 4H), 2.21-2.32(m, 1H), 3.78(s, 3H), 6.80(d, J=8.8Hz, 2H), 7.22(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.24-7.39(m, 15H), 7.41(d, J=8.8Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 7.62(d, J=9.2Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 9.03(brs, 1H)

実施例 420



3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

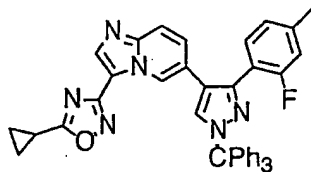
6-ブromo-3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン（製造例 255 化合物）82mg、3-(2

ーフルオロー４－メトキシフェニル)－４－(４,４,５,５,－テトラメチルー[１,３,２]ジオキサボロラン－２－イル)－１－トリチル１*H*－ピラゾール(製造例１８５化合物)２２７ｍｇ、リン酸三カリウム水和物８６ｍｇ、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム３１ｍｇを*N,N*－ジメチルホルムアミド３ｍＬ中で窒素雰囲気下８０℃で１４時間攪拌した。水及び酢酸エチルを加えセライトろ過後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物１３０ｍｇ(無色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20-1.37(m, 4H), 2.20-2.29(m, 1H), 3.78(s, 3H), 6.56(dd, *J*=11.6, 2.4Hz, 1H), 6.71(dd, *J*=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.19(dd, *J*=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23-7.50(m, 16H), 7.56(s, 1H), 7.58(d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.96(brs, 1H)

#### 実施例４２１



３－(５－シクロプロピルー[１,２,４]オキサジアゾール－３－イル)－６－[３－(２－フルオロ－４－メチルフェニル)－１－トリチル－１*H*－４－ピラゾリル]－イミダゾ[１,２-*a*]ピリジン

製造例２５と同様にして、４－ブロモ－３－(２－フルオロ－４－メチルフェニル)－１－トリチル－１*H*－ピラゾール(製造例１８７化合物)１．０ｇから、クルードの３－(２－フルオロ－４－メチルフェニル)－１－トリチル－１*H*－４－ピラゾリルボロン酸０．９７ｇを無色アモルファスとして得た。

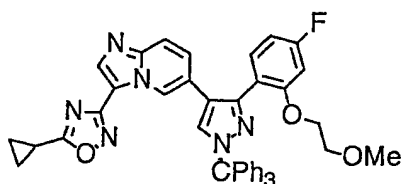
引き続き、クルードの３－(２－フルオロ－４－メチルフェニル)－１－トリチル－１*H*－４－ピラゾリルボロン酸３６４ｍｇ、６－ブロモ－３－(５－シクロプロピルー[１,２,４]オキサジアゾール－３－イル)イミダゾ[１,２-*a*]ピリ

ジン（製造例 255 化合物）80mg から、1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様の反応を行い標題化合物 139mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.22-1.33(m, 4H), 2.18(d, J=2.0Hz, 3H), 2.22-2.30(m, 1H), 6.87(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H), 7.19(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.22-7.44(m, 17H), 7.47(s, 1H), 7.62(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 9.00-9.05(m, 1H)

#### 実施例 422



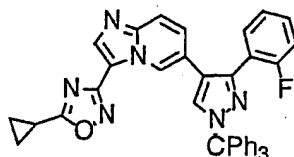
3- (5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-  
[3- [4-フルオロ-2- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -1-トリチル  
-1H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

実施例 420 と同様に、6-ブロモ-3- (5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン（製造例 255 化合物）70mg、3- [4-フルオロ-2- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 193 化合物）400mg から標題化合物 95mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20-1.38(m, 4H), 2.21-2.30(m, 1H), 3.05(s, 3H), 3.20(t, J=5.2Hz, 2H), 3.82(t, J=5.2Hz, 2H), 6.61(dd, J=10.8, 2.4Hz, 1H), 6.70(ddd, J=8.4, 8.4, 2.4Hz, 1H), 7.20(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23-7.43(m, 16H), 7.56(d, J=9.2Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.85-8.87(m, 1H)

## 実施例 4 2 3



3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-[3-(2-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

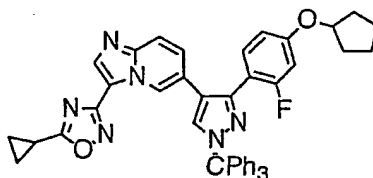
1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 2 9 と同様の反応を行い、3-(2-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

(製造例 1 9 7 化合物) 2 6 5 mg と 6-プロモ-3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 2 5 5 化合物) 1 2 0 mg から標題化合物 2 4 8 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.23-1.33(m, 4H), 2.20-2.28(m, 1H), 6.96-7.03(m, 1H), 7.12-7.17(m, 1H), 7.17(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.23-7.40(m, 16H), 7.47(ddd, J=7.2, 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.57(d, J=9.2Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.94-8.98(m, 1H)

## 実施例 4 2 4



6-[3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] -3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

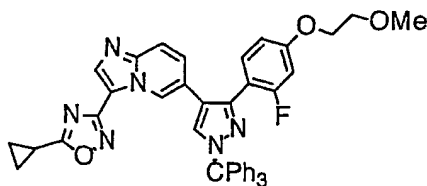
1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 2 9 と同様の反応を行い、3-(4-

ーシクロペンチルオキシー 2-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 206 化合物) 118mg と 6-ブロモ-3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (製造例 255 化合物) 56mg から標題化合物 86mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20-1.36(m, 4H), 1.52-1.93(m, 8H), 2.20-2.28(m, 1H), 4.67-4.74(m, 1H), 6.52(dd, J=12.0, 2.4Hz, 1H), 6.57(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.19(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.23-7.44(m, 16H), 7.56(s, 1H), 7.58(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.94-8.99(m, 1H)

#### 実施例 425



3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-{3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル} -イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン

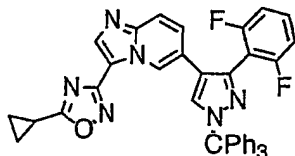
1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様の反応を行い、3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 207 化合物) 147mg と 6-ブロモ-3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (製造例 255 化合物) 71mg から標題化合物 73mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20-1.35(m, 4H), 2.20-2.29(m, 1H), 3.44(s, 3H), 3.71-3.80(m, 2H), 4.06-4.15(m, 2H), 6.58(dd, J=11.6, 2.4Hz, 1H), 6.73(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.17(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.23-7.42(m, 16H), 7.56(s, 1H), 7.57(d, J=9.2Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.96(brs, 1H)



## 実施例 4 2 6



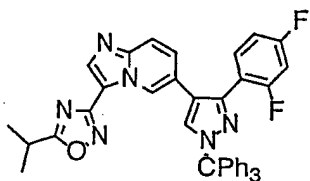
3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-  
[3-(2, 6-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]  
-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 2 9 と同様の反応を行い、3-(2, 6-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 2 1 1 化合物）2 7 5 mg と 6-ブromo-3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン（製造例 2 5 5 化合物）1 2 0 mg から標題化合物 2 1 1 mg （無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.23-1.34(m, 4H), 2.21-2.29(m, 1H), 6.87-6.96(m, 2H), 7.20(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.24-7.43(m, 16H), 7.59(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.93-8.98(m, 1H)

## 実施例 4 2 7



6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]  
-3-(5-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -  
-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

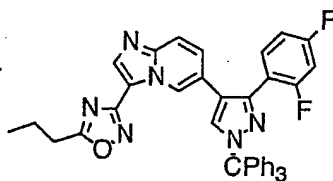
1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 2 9 と同様の反応を行い、3-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 1 7 2 化合物）3 6 3 mg と 6-ブromo-3-(5-イソプロピル- [1, 2,

4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 259 化合物) 80 mg から標題化合物 128 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.45(d, J=6.8Hz, 3H), 3.23-3.35(m, 1H), 6.76(ddd, J=9.2, 9.2, 2.4Hz, 1H), 6.90(ddd, J=8.8, 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.18(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.22-7.48(m, 16H), 7.58-7.65(m, 2H), 8.31(s, 1H), 8.98(brs, 1H)

#### 実施例 428



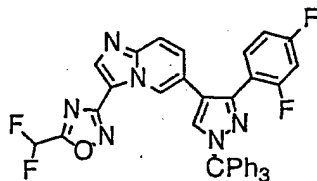
6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-プロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様の反応を行い、3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 172 化合物) 330 mg と 6-プロモ-3-(5-プロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 260 化合物) 80 mg から標題化合物 128 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.06(t, J=7.2Hz, 3H), 1.85-1.95(m, 2H), 2.91(t, J=7.2Hz, 2H), 6.77(ddd, J=9.6, 9.6, 2.4Hz, 1H), 6.91(ddd, J=8.8, 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.19(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.23-7.48(m, 16H), 7.59-7.64(m, 2H), 8.30(s, 1H), 8.97(brs, 1H)

#### 実施例 429



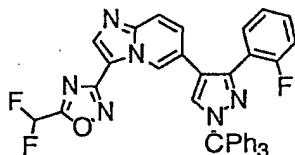
6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

1,2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例29と同様の反応を行い、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例172化合物）444mgと6-ブromo-3-(5-ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例261化合物）100mgから標題化合物105mg（黄色固体）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.78(ddd, J=9.6, 9.6, 2.4Hz, 1H), 6.86(t, J=52.0Hz, 1H), 6.92(ddd, J=8.4, 8.4, 2.4Hz, 1H), 7.14-7.50(m, 17H), 7.62(s, 1H), 7.66(d, J=9.6Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.90(brs, 1H)

実施例430



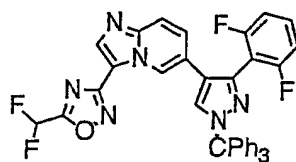
3-(5-ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

1,2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例29と同様の反応を行い、3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例197化合物）544mgと6-ブromo-3-(5-ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例261化合物）156mgから標題化合物132mg（黄色固体）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.85(t, J=52.0Hz, 1H), 6.98-7.05(m, 1H), 7.15-7.22(m, 1H), 7.23-7.44(m, 17H),  
7.49(ddd, J=7.2, 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.64(d, J=9.2Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.92(brs,  
1H)

## 実施例 4 3 1



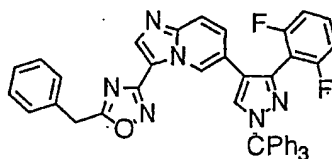
6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-ジフルオロメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 2 9 と同様の反応を行い、3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 2 1 1 化合物）4 4 0 m g と 6-ブロモ-3-(5-ジフルオロメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン（製造例 2 6 1 化合物）1 1 9 m g から標題化合物 1 0 5 m g （無色固体）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.86(t, J=52.0Hz, 1H), 6.90-7.00(m, 2H), 7.21-7.46(m, 17H), 7.65(d, J=9.2Hz, 1H),  
7.68(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.92(brs, 1H)

## 実施例 4 3 2



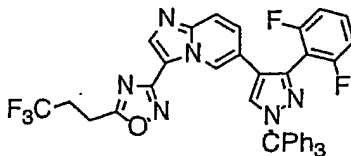
3-(5-ベンジル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様の反応を行い、3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 211 化合物）164mg と 6-ブromo-3-(5-ベンジル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン（製造例 266 化合物）55mg から標題化合物 65mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.28(s, 2H), 6.85-6.95(m, 2H), 7.19-7.45(m, 22H), 7.59(d, J=9.2Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 8.28(d, J=1.2Hz, 1H), 8.96(brs, 1H)

#### 実施例 433



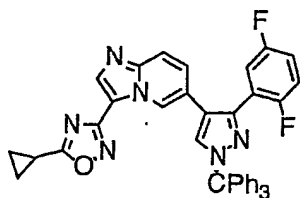
3-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン

1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様の反応を行い、3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 211 化合物）260mg と 6-ブromo-3-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン（製造例 267 化合物）80mg から標題化合物 83mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.68-2.82(m, 2H), 3.16-3.27(m, 2H), 6.88-6.97(m, 2H), 7.21-7.43(m, 17H), 7.62(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 8.27(d, J=1.2Hz, 1H), 8.92-8.95(m, 1H)

#### 実施例 434



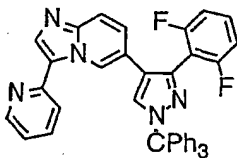
3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-[3-(2, 5-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様の反応を行い、3-(2, 5-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 215 化合物）153mg と 6-ブromo-3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン（製造例 25 5 化合物）50mg から標題化合物 92mg （無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.22-1.34(m, 4H), 2.20-2.28(m, 1H), 6.90-7.04(m, 2H), 7.12-7.50(m, 17H), 7.59(s, 1H), 7.61(d, J=9.2Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.96(brs, 1H)

実施例 435



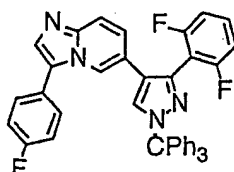
6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] -3-(2-ピリジニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

製造例 269 で得られた 6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] -3-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン 300mg、2-(トリ-n-ブチルスタニル) ピリジン 183mg を実施例 21 と同様に反応させ、標題化合物 238mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 6.85-6.95(m, 2H), 6.97(dd,  $J=9.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.05-7.12(m, 1H), 7.16(dd,  $J=9.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.19-7.80(m, 18H), 7.91(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.39(d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 9.78(brs, 1H)

#### 実施例 4 3 6



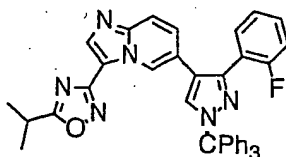
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 2 6 9 で得られた 6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 300 mg、4-フルオロフェニルボロン酸 76 mg を実施例 9 と同様の方法で溶媒に 1,2-ジメトキシエタンを用いて反応させ、標題化合物 250 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.86-6.96(m, 2H), 7.02-7.20(m, 5H), 7.20-7.44(m, 16H), 7.50-7.64(m, 3H), 7.93(brs, 1H)

#### 実施例 4 3 7



6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

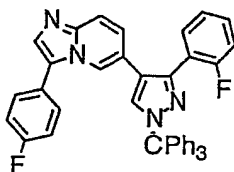
1,2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 2 9 と同様の反応を行い、3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 1

97化合物) 348mgと6-ブロモ-3-(5-イソプロピルー[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例259化合物) 119mgから標題化合物203mg(無色アモルファス)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.45(d, J=6.8Hz, 3H), 3.23-3.32(m, 1H), 6.96-7.03(m, 1H), 7.11-7.20(m, 1H), 7.24-7.42(m, 16H), 7.47(ddd, J=7.2, 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.56-7.63(m, 2H), 8.30(s, 1H), 9.00(bris, 1H)

#### 実施例438



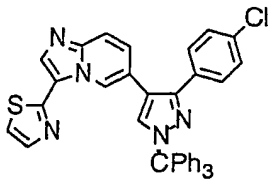
3-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

製造例271で得られた6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン200mg、4-フルオロフェニルボロン酸261mgを実施例9と同様の方法で溶媒に1, 2-ジメトキシエタンを用いて反応させ、標題化合物150mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.97-7.16(m, 6H), 7.17-7.48(m, 18H), 7.56-7.62(m, 3H), 7.91(bris, 1H)

#### 実施例439





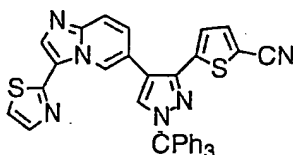
6-[3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]  
-3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン

実施例 29 と同様の反応により、2-(6-プロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール(製造例 57 化合物) 50mg と 3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例 28 化合物) 148mg から標題化合物 111mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.19(dd,  $J=9.2, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.28(m, 10H), 7.33-7.38(m, 8H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.75(d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 8.11(s, 1H), 9.57(br, 1H)

### 实施例 440



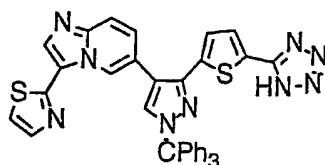
5-〔4-(3-チアゾール-2-イル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル〕-チオフエン-2-カルボニトリル

実施例 29 と同様の反応により、2-（6-プロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル）-1, 3-チアゾール（製造例 57 化合物）50mg と 3-（5-シアノ-2-チエニル）-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 116 化合物）107mg から標題化合物 101mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.03(d, J=4.0Hz, 1H), 7.20-7.27(m, 6H), 7.28(d, J=3.2Hz, 1H), 7.33-7.38(m, 10H), 7.40(d, J=4.0Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.72(d, J=8.8Hz, 1H), 7.80(d, J=3.2Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H), 9.70 (brs, 1H)

### 实施例 4 4 1



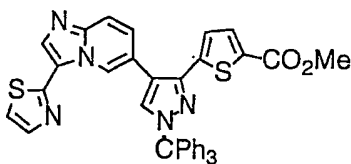
6 - { 3 - [ 5 - ( 1 H-テトラゾール-5-イル) -チオフエン-2-イル] -  
1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル} - 3-チアゾール-2-イル-イミ  
ダゾ [1, 2-a] ピリジン

5 - [ 4 - ( 3-チアゾール-2-イル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-  
イル) - 1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル] -チオフエン-2-カルボ  
ニトリル (実施例 440 化合物) 100 mg を *N, N*-ジメチルホルムアミド 3 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 12 mg と塩化アンモニウム 9.5 mg を加えた後、窒素気流下 100℃ にて 18 時間攪拌した。アジ化ナトリウム 24 mg と塩化アンモニウム 19 mg を追加し、さらに 24 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルにて抽出後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 60 mg (淡桃色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.05(d, J=3.6Hz, 1H), 7.13-7.24(m, 6H), 7.34-7.44(m, 10H), 7.48(dd, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 7.66-7.70(m, 2H), 7.76(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.81(d, J=3.6Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 9.64(dd, J=1.8, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例 442



5 - { 4 - [ 3 - ( 1, 3-チアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリ  
ジン-6-イル] - 1-トリチル-1 H-3-ピラゾリル} - 2-チオフエンカル  
ボン酸 メチルエステル

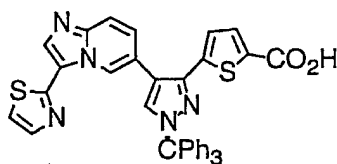
5 - [ 4 - ( 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-  
イル) - 1-トリチル-1 H-3-ピラゾリル] - 2-チオフエンカルボン酸

メチルエステル（製造例 117 化合物）1.6 g、2-（6-プロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル）-1, 3-チアゾール（製造例 57 化合物）0.6 g、リン酸三カリウム 0.68 g、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 0.12 g、N, N-ジメチルホルムアミド 30 mL を窒素雰囲気下 85℃ で 2.5 時間加熱した。溶媒を留去後、シリカゲルクロマト（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 1.2 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.83(s, 3H), 7.05(d, J=3.6Hz, 1H), 7.22-7.28(m, 7H), 7.31(dd, J=9.1, 1.7Hz, 1H), 7.33-7.40(m, 9H), 7.45(s, 1H), 7.59(d, J=4.0Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.1, 1.0Hz, 1H), 7.79(d, J=3.6Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 9.67(dd, J=1.7, 1.0Hz, 1H)

#### 実施例 443



5- {4- [3- (1, 3-チアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3-ピラゾリル} -2-チオフエンカルボン酸

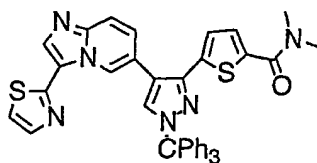
実施例 442 で得られた 5- {4- [3- (1, 3-チアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3-ピラゾリル} -2-チオフエンカルボン酸 メチルエステル 1.20 g、水酸化リチウム 0.16 g、エタノール 30 mL、水 15 mL を 85℃ で 5 時間加熱した。氷冷下、水、1 N 塩酸水溶液を加えて中和した後に酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、溶媒を濃縮して標題化合物 1.08 g を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.05(d, J=4.0Hz, 1H), 7.15-7.20(m, 6H), 7.34-7.43(m, 9H), 7.45(dd, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 7.51(d, J=4.0Hz, 1H), 7.70(d, J=3.4Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.76(d, J=9.2Hz, 1H), 7.82(d,

$J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 8.31(s, 1H), 9.60(dd,  $J=1.7$ , 1.0Hz, 1H)

#### 実施例 4 4 4



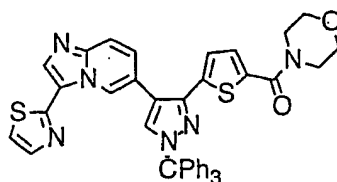
5-[4-(3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル]-チオフェン-2-カルボン酸 ジメチルアミド

5-{4-[3-(1,3-チアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル}-2-チオフェンカルボン酸(実施例443化合物) 100mgをテトラヒドロフラン4mL中、氷冷攪拌下トリエチルアミン66 $\mu$ L、イソブチルクロロフォルメート25 $\mu$ Lと窒素気流下、30分間攪拌した後、ジメチルアミン0.79mLを加えて室温で3時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出して無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥し、これをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、標題化合物29mg(無色固体)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.12(s, 6H), 6.98(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.16(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.27(m, 7H), 7.33-7.37(m, 10H), 7.44(s, 1H), 7.71(d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.83(d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 8.14(s, 1H), 9.68(brs, 1H)

#### 実施例 4 4 5



モルホリン-4-イル-5-[4-(3-チアゾール-2-イル-イミダゾ

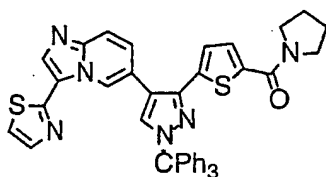
[1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル] -チオフエン-2-イル} メタノン

実施例 444 と同様の方法で、5- {4- [3- (1, 3-チアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3-ピラゾリル} -2-チオフエンカルボン酸 (実施例 443 化合物) 100mg とモルホリン 0.14mL から標題化合物 47mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.63-3.73(m, 8H), 6.98(d, J=3.8Hz, 1H), 7.10(d, J=3.8Hz, 1H), 7.22-7.27(m, 7H), 7.30-7.37(m, 10H), 7.44(s, 1H), 7.66-7.70(m, 1H), 7.82(d, J=3.2Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 9.67(dd, J=1.8, 1.0Hz, 1H)

実施例 446



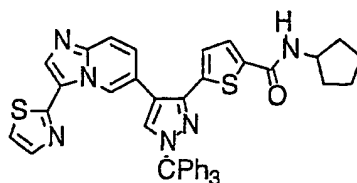
ピロリジン-1-イル- {5- [4- (3-チアゾール-2-イル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル] -チオフエン-2-イル} メタノン

実施例 444 と同様の方法で、5- {4- [3- (1, 3-チアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3-ピラゾリル} -2-チオフエンカルボン酸 (実施例 443 化合物) 100mg とピロリジン 0.66mL から標題化合物 46mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.83-2.00(m, 4H), 3.59-3.70(m, 4H), 7.01(d, J=4.0Hz, 1H), 7.23-7.28(m, 8H), 7.30-7.38(m, 10H), 7.44(s, 1H), 7.67(dd, J=8.8, 0.9Hz, 1H), 7.81(d, J=3.2Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 9.66(dd, J=2.0, 0.9Hz, 1H)

## 実施例 4 4 7



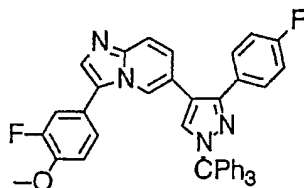
5-[4-(3-(1,3-dithiazol-2-yl)-2-ethyl-imidazo[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル]-チオフエン-2-カルボン酸 シクロペンチルアミド

実施例 4 4 4 と同様の方法により、5-{4-[3-(1,3-チアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル}-2-チオフエンカルボン酸(実施例 4 4 3 化合物) 100mg とシクロペンチルアミン 0.78mL から標題化合物 70mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.37-1.48(m, 2H), 1.59-1.72(m, 4H), 2.00-2.09(m, 2H), 4.25-4.38(m, 1H), 6.98(d, J=4.0Hz, 1H), 7.24-7.28(m, 7H), 7.30(d, J=4.0Hz, 1H), 7.33-7.38(m, 10H), 7.45(s, 1H), 7.68(dd, J=9.2, 1.1Hz, 1H), 7.81(d, J=3.6Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 9.67(dd, J=1.8, 1.1Hz, 1H)

## 実施例 4 4 8



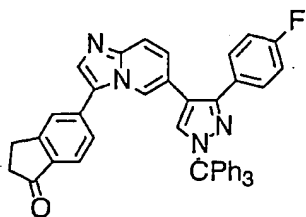
3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例 3 と同様の方法により、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例 3 9 化合物) 161mg と 3-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸 53mg から標記化合物 180mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.95 (s, 3H), 6.92-7.06 (m, 5H), 7.11 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 6H), 7.31-7.35 (m, 9H), 7.44 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.58 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.99 (d, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例 4 4 9



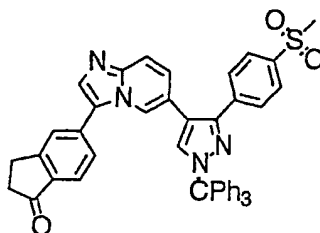
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 1 - インダノン

5-ブロモ-1-インダノンから T. Ishiyama et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) の方法に従って調製した 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-インダノン 84mg と 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (製造例 39 化合物) から、実施例 10 と同様の方法により標題化合物 111mg をフィルムとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.72-2.76(m, 2H), 3.06-3.11 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.19 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 6H), 7.31-7.36 (m, 11H), 7.45(s,1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.65 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 8.17 (dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

#### 実施例 4.5 0

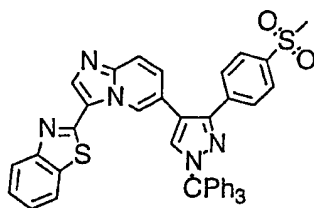


5-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-インダノン  
4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-インダノン 68mg と 3-ヨード-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 43 化合物) 141mg から、実施例 10 と同様の方法により標題化合物 45mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.72-2.77(m, 2H), 3.03(s, 3H), 3.08-3.13 (m, 2H), 7.15 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 6H), 7.33-7.38 (m, 9H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.47(s,1H), 7.67(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.80(s,1H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.86-7.90(m, 2H), 8.23 (dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

実施例 451



2-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾチアゾール

実施例 21 と同様の反応により、3-ヨード-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]

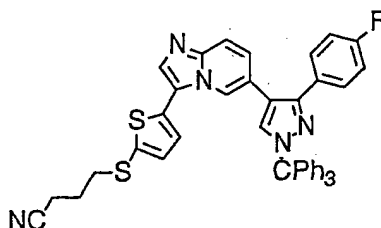


ピリジン（製造例 4 3 化合物） 1 4 1 m g と 2 - ( 1 , 1 , 1 - トリブチルスタニ  
ル ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール 1 0 6 m g から標題化合物 6 1 m g を無色結晶と  
して得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.85(s, 3H), 7.25-7.42(m, 17H), 7.46-7.51(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.70(dd, J=9.2, 0.8Hz,  
1H), 7.75-7.79(m, 3H), 7.83-7.89(m, 3H), 8.24(s, 1H), 9.87(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

#### 実施例 4 5 2



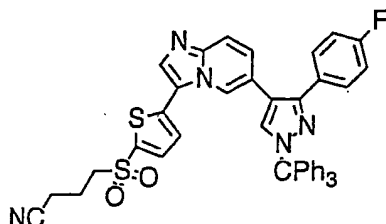
4 - [ ( 5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 -  
ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チエニル ) スル  
ファニル ] ブタンニトリル

実施例 2 1 と同様の反応により、6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリ  
チル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 3 - ヨードイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン（製  
造例 3 9 化合物） 1 6 1 m g と 4 - [ 5 - ( 1 , 1 , 1 - トリブチルスタニル ) -  
2 - チエニル ] スルファニル ] ブタンニトリル（製造例 2 9 6 化合物） 2 9 2 m g  
から標題化合物 3 1 2 m g を褐色アメ状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.99(quint, J=7.2Hz, 2H), 2.55(t, J=7.2Hz, 2H), 2.93(t, J=7.2Hz, 2H), 6.81(d, J=3.6Hz,  
1H), 6.99-7.06(m, 2H), 7.09(d, J=3.6Hz, 1H), 7.15(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 6H),  
7.32-7.37(m, 9H), 7.45-7.50(m, 3H), 7.59(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 8.17(dd,  
J=1.6, 1.2Hz, 1H)

#### 実施例 4 5 3



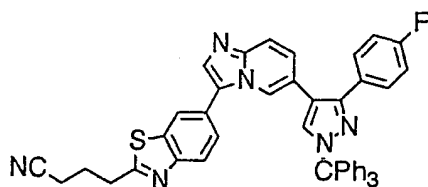
4-[(5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-2-チエニル)スルホニル]ブタンニトリル

実施例31と同様の方法により、実施例452で得られた4-[(5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-2-チエニル)スルファニル]ブタンニトリル310mgをオキソン558mgで酸化して、標題化合物287mgをフィルム状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.24(quint, J=7.2Hz, 2H), 2.65(t, J=7.2Hz, 2H), 3.35-3.40(m, 2H), 6.96(d, J=4.0Hz, 1H), 7.03-7.09(m, 2H), 7.22-7.28(m, 7H), 7.33-7.38(m, 9H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.65(d, J=4.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 8.17(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

実施例454



4-(6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンニトリル

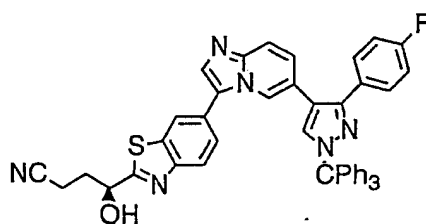
実施例94と同様の方法により、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(1,1,1-トリブチルスタニル)イミダ

ゾ [1, 2-*a*] ピリジン (製造例 294 化合物) 150mg と 4-(6-ヨード-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) ブタンニトリル (製造例 297 化合物) 64mg から標題化合物 109mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.32(quint, J=7.2Hz, 2H), 2.59(t, J=7.2Hz, 2H), 3.31(t, J=7.2Hz, 2H), 7.02-7.09(m, 2H), 7.16(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.20-7.24(m, 6H), 7.30-7.35(m, 9H), 7.38(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.63(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.73(d, J=2.0Hz, 1H), 7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 8.10(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 455



(4S)-4-(6-{3-[(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-ヒドロキブタンニトリル

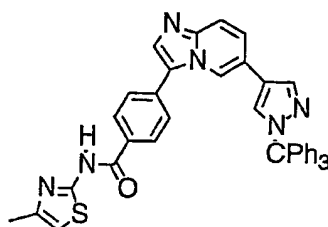
実施例 94 と同様の方法により、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(1, 1, 1-トリブチルスタニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン (製造例 294 化合物) 121mg と (4S)-4-ヒドロキシ-4-(6-ヨード-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンニトリル (製造例 300 化合物) 45mg から標題化合物 65mg を無色フィルムとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.24-2.32(m, 1H), 2.41-2.50(m, 1H), 2.56-2.65(m, 1H), 2.68-2.77(m, 1H), 3.77-3.85(m, 1H), 5.24-5.30(m, 1H), 7.02-7.08(m, 2H), 7.17(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.19-7.24(m, 6H), 7.30-7.35(m, 9H), 7.39(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.46-7.51(m, 2H), 7.64(dd,

$J=9.2, 0.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.70(\text{s}, 1\text{H})$ ,  $7.78(\text{d}, J=1.2\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.96(\text{d}, J=8.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.09(\text{dd}, J=1.6, 0.8\text{Hz}, 1\text{H})$

#### 実施例 4 5 6



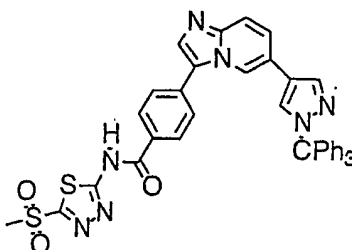
N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 2 9 と同様の反応により、N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド(製造例 3 0 5 化合物) 3 8 m g と 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 7 1 m g から、標題化合物 4 5 m g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ :  $2.38(\text{d}, J=0.8\text{Hz}, 3\text{H})$ ,  $6.61(\text{d}, J=0.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.17-7.22(\text{m}, 6\text{H})$ ,  $7.29-7.37(\text{m}, 10\text{H})$ ,  $7.62(\text{d}, J=0.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.67(\text{dd}, J=9.6, 1.2\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.73-7.77(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.78(\text{s}, 1\text{H})$ ,  $7.88(\text{d}, J=0.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.07-8.11(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $8.43(\text{m}, 1\text{H})$

#### 実施例 4 5 7



N1-[5-(メチルスルホニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-

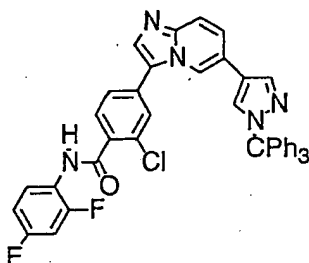
4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例29と同様の反応により、*N*1-[5-(メチルスルホニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-4-(6-プロモイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル)ベンズアミド(製造例307化合物)72mgと1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸74mgから、標題化合物50mgを淡緑黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.43(s, 3H), 7.17-7.22(m, 6H), 7.32-7.37(m, 10H), 7.65(d, J=0.4Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.77-7.82(m, 3H), 7.88(d, J=0.8Hz, 1H), 8.24-8.28(m, 2H), 8.47(m, 1H)

実施例458



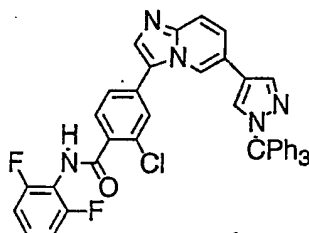
*N*1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例29と同様の反応により、4-(6-プロモイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル)-2-クロロ-*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)ベンズアミド(製造例311化合物)42mgと1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸42mgから標題化合物65mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.92-7.00(m, 2H), 7.17-7.23(m, 6H), 7.31-7.37(m, 10H), 7.60-7.71(m, 4H), 7.76(s, 1H), 7.89(d, J=0.8Hz, 1H), 8.00(d, J=8.0Hz, 1H), 8.26-8.30(m, 1H), 8.38(brs, 1H), 8.43-8.51(m, 1H)

## 実施例 4 5 9



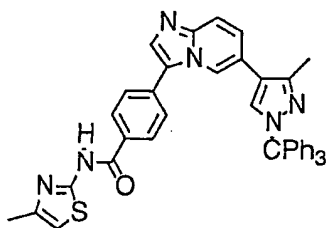
N1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 29 と同様の反応により、4-(6-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-クロロ-N-(2,6-ジフルオロフェニル)ベンズアミド (製造例 312 化合物) 48mg と 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 48mg から標題化合物 52mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.90-7.07(m, 2H), 7.17-7.23(m, 6H), 7.29-7.37(m, 10H), 7.58-7.70(m, 5H), 7.74-7.78(m, 2H), 7.89(d, J=0.8Hz, 1H), 8.02-8.07(m, 1H), 8.37(brs, 1H)

## 実施例 4 6 0



N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

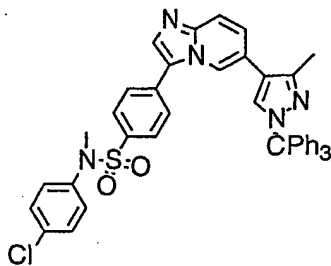
実施例 29 と同様の反応により、N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-

イル) - 4 - (6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ベンズアミド (製造例 305 化合物) 38mg と 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 74mg から、標題化合物 41mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.37(d, J=0.8Hz, 3H), 2.40(s, 3H), 6.61(d, J=0.8Hz, 1H), 7.17-7.25(m, 7H), 7.30-7.35(m, 9H), 7.42(s, 1H), 7.67(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.73-7.78(m, 2H), 7.80(s, 1H), 8.05-9.00(m, 2H), 8.37(m, 1H)

#### 実施例 461



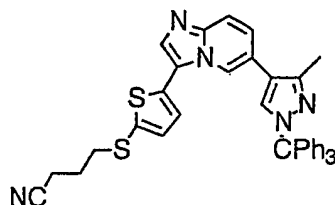
N1-(4-クロロフェニル)-N1-メチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル]-1-ベンゼンスルホンアミド

実施例 3 と同様の反応により、製造例 41 で得られた 3-ヨード-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 113mg と 4-{[4-クロロ(メチル)アニリノ]スルホニル}フェニルボロン酸 (製造例 302 化合物) 100mg から、標題化合物 45mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 3.22(s, 3H), 7.09-7.13(m, 2H), 7.18-7.22(m, 6H), 7.24(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.28-7.35(m, 11H), 7.42(s, 1H), 7.67(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.68(s, 4H), 7.79(s, 1H), 8.32(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 実施例 4 6 2



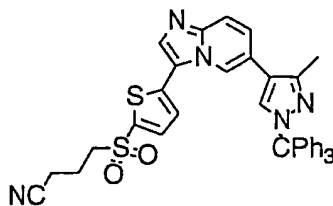
4-({5-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-2-チエニル}スルファニル)ブタンニトリル

実施例 2 1 と同様の反応により、3-ヨード-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例 4 1 化合物) 250mg と 4-[5-(1,1,1-トリブチルスタニル)-2-チエニル]スルファニル]ブタンニトリル(製造例 2 9 6 化合物) 320mg から標題化合物 200mg を黄色結晶として得た(再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.02(quint, J=6.8Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.56(t, J=6.8Hz, 2H), 2.94(t, J=6.8Hz, 2H), 7.16(d, J=4.0Hz, 1H), 7.18-7.24(m, 8H), 7.31-7.35(m, 9H), 7.44(s, 1H), 7.63(dd, J=9.2, 0.8 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 8.40(m, 1H)

## 実施例 4 6 3



4-({5-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-2-チエニル}スルホニル)ブタンニトリル

実施例 3 1 と同様の方法により、実施例 4 6 2 で得られた 4-({5-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジ

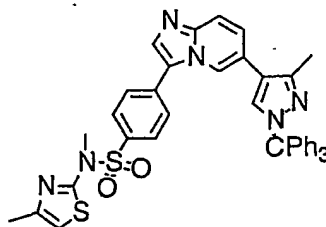


ン-3-イル]-2-チエニル}スルファニル)ブタンニトリル200mgをオキ  
ソン424mgで酸化して、標題化合物140mgを無色フィルム状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.24(quint, J=7.2Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.65(t, J=7.2Hz, 2H), 3.35-3.40(m, 2H), 6.96(d, J=4.0Hz, 1H), 7.03-7.09(m, 2H), 7.22-7.28(m, 7H), 7.33-7.38(m, 9H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.65(d, J=4.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 8.17(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

#### 実施例464



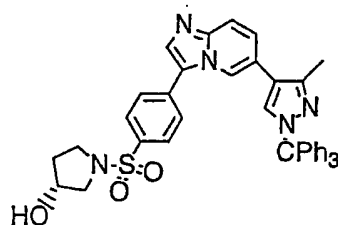
N1-メチル-N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-ベンゼンスルホンアミド

製造例48で得られた6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-3-(1,1,1-トリブチルスタニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン110mg、N1-メチル-N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-ヨード-1-ベンゼンスルホンアミド(製造例301化合物)60mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム8.7mg、をキシレン中110℃で1時間加熱した。溶媒を留去し、NHシリカゲルカラムで精製して、標題化合物110mgをフィルムとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.28(d, J=1.2Hz, 3H), 2.38(s, 3H), 3.48(s, 3H), 6.55(d, 1.2Hz, 1H), 7.17-7.23(m, 6H), 7.23(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 9H), 7.41(s, 1H), 7.66(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.68-7.72(m, 2H), 7.77(s, 1H), 7.93-7.97(m, 2H), 8.31(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 実施例 465



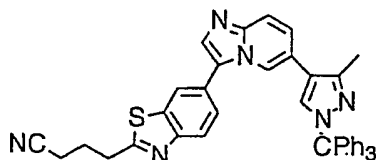
(3R)-1-({4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]フェニル}スルホニル)テトラヒドロ-1H-3-ピロール

実施例 464 と同様にして、6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-3-(1,1,1-トリブチルスタニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例 48 化合物) 110mg と (3R)-1-[(4-ヨードフェニル)スルホニル]テトラヒドロ-1H-3-ピロール(製造例 303 化合物) 40mg から、標題化合物 71mg をフィルムとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.85-1.94(m, 1H), 1.97-2.07(m, 1H), 2.39(s, 3H), 3.30-3.35(m, 1H), 3.40-3.54(m, 3H), 4.42-4.48(m, 1H), 7.17-7.22(m, 6H), 7.23(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.30-7.35(m, 9H), 7.42(s, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 7.72-7.76(m, 2H), 7.77(s, 1H), 7.97-8.01(m, 2H), 8.33(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 実施例 466



4-{6-[6-[3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル}ブタンニトリル

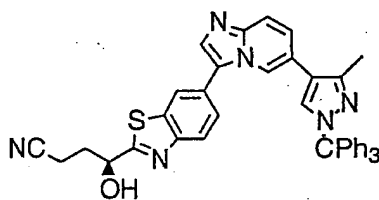
実施例 464 と同様にして、6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾ

リル) - 3 - (1, 1, 1-トリブチルスタニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 48 化合物) 110 mg、と 4 - (6-ヨード-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) ブタンニトリル (製造例 297 化合物) 49 mg から、標題化合物 77 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.34(quint. J=7.2Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.60(t, J=7.2Hz, 2H), 3.33(t, J=7.2Hz, 2H), 7.17-7.22(m, 7H), 7.29-7.34(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.65(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 8.04(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H), 8.11(dd, J=8.4, 0.4Hz, 1H), 8.32(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例 467



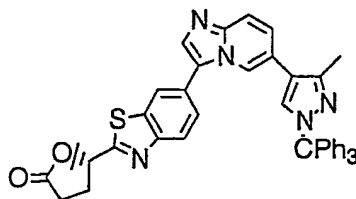
(4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - { 6 - [ 6 - ( 3 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ) イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル } ブタンニトリル

実施例 464 と同様にして、6 - ( 3 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ) - 3 - ( 1, 1, 1 - トリブチルスタニル ) イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン (製造例 48 化合物) 121 mg と (4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 6 - ヨード - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) ブタンニトリル (製造例 300 化合物) 45 mg から、標題化合物 65 mg をフィルムとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.24-2.35(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.40-2.52(m, 1H), 2.56-2.66(m, 1H), 2.67-2.78(m, 1H), 3.88-3.98(m, 1H), 5.23-5.30(m, 1H), 7.16-7.24(m, 7H), 7.28-7.35(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.64-7.67(m, 1H), 7.69(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 8.12(d, J=8.4Hz, 1H), 8.31(m, 1H)

## 実施例 468



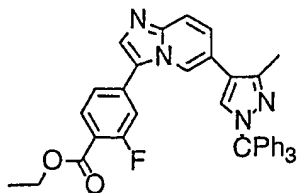
(5S)-5-{6-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル}テトラヒドロ-2-フランオン

実施例 464 と同様にして、6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-3-(1,1,1-トリブチルスタニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例 48 化合物) 110mg と (5S)-5-(6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)テトラヒドロ-2-フランオン(製造例 298 化合物) 55mg から、標題化合物 100mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.37(s, 3H), 2.68-2.80(m, 3H), 2.84-2.95(m, 1H), 5.88-5.93(m, 1H), 7.15-7.24(m, 7H), 7.28-7.35(m, 9H), 7.41(s, 1H), 7.66(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 8.11(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H), 8.16(dd, J=8.4, 0.4Hz, 1H), 8.31(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 実施例 469



2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]安息香酸エチルエステル

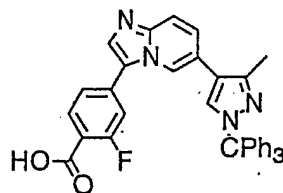
実施例 29 と同様の方法により、4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジ

ン-3-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル (製造例 304 化合物)  
726mg と 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例  
304 化合物) 921mg から、標題化合物 1.21g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.44(t, J=7.2Hz, 3H), 2.41(s, 3H), 4.44(q, J=7.2Hz, 2H), 7.18-7.23(m, 6H), 7.24(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.30-7.35(m, 9H), 7.37(dd, J=11.2, 1.2Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.44(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 8.09(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.36(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

実施例 470



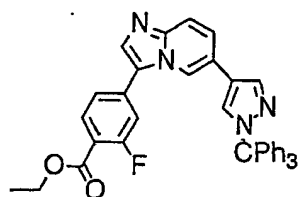
2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]安息香酸

実施例 469 で得られた 2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]安息香酸 エチルエステル 1.2g をテトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒に溶かし、2N 水酸化ナトリウム水溶液 4.5mL を加え、5 時間攪拌した。2N 塩酸で中和し、生成する無色固体を水洗後乾燥して標題化合物 1.1g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)

δ: 2.41(s, 3H), 7.15-7.25(m, 6H), 7.29(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.38(dd, J=11.6, 1.2Hz, 1H), 7.45(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.66(d, J=9.2Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 8.13(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.37(m, 1H)

実施例 471



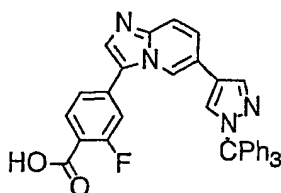
2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]安息香酸 エチルエステル

実施例29と同様の方法により、4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル(製造例304化合物) 726mgと1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸921mgから、標題化合物1.21gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.44(t, J=7.4Hz, 3H), 4.44(q, J=7.4Hz, 2H), 7.17-7.23(m, 6H), 7.29-7.39(m, 11H), 7.44(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.62(d, J=1.2Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.88(d, J=1.2Hz, 1H), 8.09(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.41(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例472



2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]安息香酸

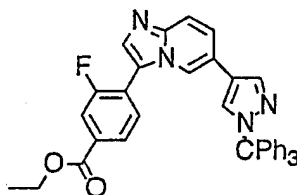
実施例470と同様にして、2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]安息香酸 エチルエステル(実施例471化合物) 1.2gから標題化合物1.1gを無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)

δ: 7.15-7.25(m, 6H), 7.32-7.40(m, 11H), 7.45(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.66(d, J=9.2Hz, 1H),

7.66(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.89(s, 1H), 8.14(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.44(m, 1H)

#### 実施例 473



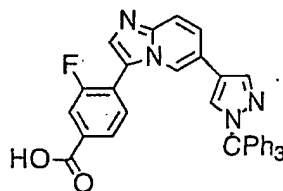
3-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]安息香酸 エチルエステル

3-(1,1,1-トリブチルスタニル)-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例293化合物)400mg、3-フルオロ-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}安息香酸 エチルエステル180mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム32mg、塩化リチウム71mg、塩化第一銅110mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mL中、80℃で5時間攪拌した。溶媒を留去後、NHシリカゲルカラムで精製して、標題化合物114mgを無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.44(t, J=7.2Hz, 3H), 4.44(q, J=7.2Hz, 2H), 7.15-7.22(m, 6H), 7.31(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.31-7.36(m, 9H), 7.60(s, 1H), 7.62(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.85(d, J=0.4Hz, 1H), 7.92(dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 7.98(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 8.07-8.09(m, 1H)

#### 実施例 474



3-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]安息香酸

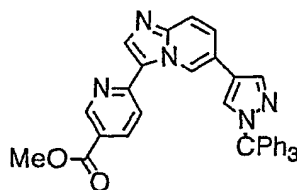
2-a] ピリジン-3-イル] } 安息香酸

実施例 470 と同様にして、3-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] } 安息香酸 エチルエステル (実施例 473 化合物) 113mg から、標題化合物 100mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)

δ: 7.15-7.24(m, 6H), 7.32-7.40(m, 9H), 7.54(d, J=8.8Hz, 1H), 7.65(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.83-7.90(m, 3H), 7.97(dd, J=10.4, 1.6Hz, 1H), 8.04(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 8.11-8.14(m, 1H)

## 実施例 475

6-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ニコチン酸 メチルエステル

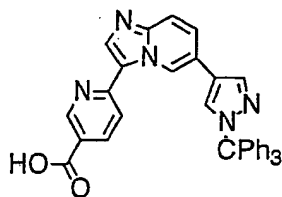
実施例 464 と同様にして、3-(1, 1, 1-トリブチルスタニル) -6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 293 化合物) 370mg と 6-クロロニコチン酸 メチルエステル 89mg から、標題化合物 219mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.99(d, J=0.4Hz, 3H), 7.20-7.30(m, 6H), 7.33-7.40(m, 9H), 7.42(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.69(d, J=9.2Hz, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 8.25(d, J=0.8Hz, 1H), 8.30(ddd, J=8.4, 2.0, 0.4Hz, 1H), 9.22(d, J=2.0Hz, 1H), 10.2(m, 1H)

## 実施例 476





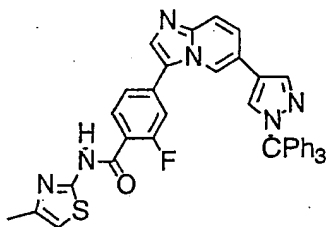
6-〔6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ〔1, 2-*a*〕ピリジン-3-イル〕ニコチン酸

実施例 470 と同様にして、6-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]ニコチン酸 メチルエステル（実施例 475 化合物）217mg から、標題化合物 209mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)

$\delta$ : 7.20-7.27(m, 6H), 7.33-7.39(m, 9H), 7.44(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.68(d, J=9.6Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.80(d, J=8.0Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.33(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 9.24(d, J=2.0Hz, 1H), 10.2(m, 1H)

### 实施例 477



N1-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

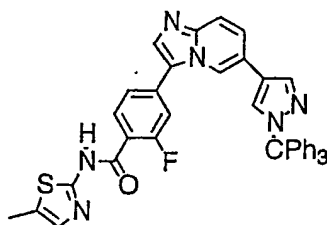
2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]安息香酸(実施例472化合物) 170mg、2-アミノ-4-メチル-1, 3-チアゾール34.4mgをベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート146mg、トリエチルアミン50  $\mu$ Lとジクロロメタン6mL中で一晩反応

させた。反応液をNHシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 169 mg を無色結晶として得た（再結晶溶媒：酢酸エチル）。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.41(d, J=1.2Hz, 3H), 6.63(d, J=1.2Hz, 1H), 7.17-7.24(m, 6H), 7.32-7.38(m, 10H), 7.45(dd, J=12.8, 1.6Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.63(d, J=0.8Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.6, 0.4Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.90(s, 1H), 8.37(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.44(m, 1H)

#### 実施例 478



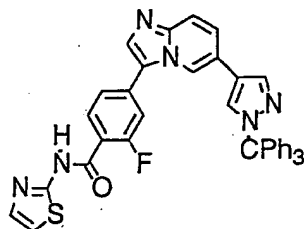
N1-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 110 mg と 2-アミノ-5-メチル-1,3-チアゾール 23 mg から、標題化合物 123 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.46(d, J=1.2Hz, 3H), 7.15-7.22(m, 7H), 7.32-7.40(m, 10H), 7.46(dd, J=12.4, 1.6Hz, 1H), 7.58(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.66(d, J=0.8Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.90(d, J=0.8Hz, 1H), 8.28(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.42(m, 1H)

#### 実施例 479



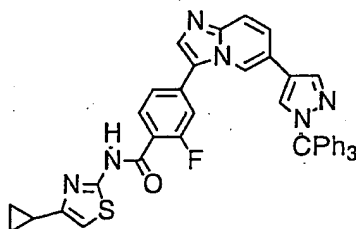
N1-(1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例477と同様にして、実施例472化合物150mgと2-アミノ-1,3-チアゾール27mgから、標題化合物152mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.08(d, J=3.6Hz, 1H), 7.17-7.23(m, 6H), 7.32-7.38(m, 10H), 7.46(dd, J=13.2, 1.6Hz, 1H), 7.55(d, J=3.6Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.63(d, J=0.8Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.90(d, J=1.2Hz, 1H), 8.38(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.44(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例480



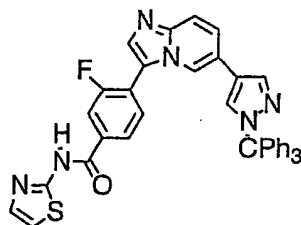
N1-(4-シクロプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例477と同様にして、実施例472化合物150mgと2-アミノ-4-シクロプロピル-1,3-チアゾール25mgから、標題化合物100mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.82-0.89(m, 2H), 0.89-0.97(m, 2H), 1.96-2.05(m, 1H), 6.59(d, J=0.4Hz, 1H), 7.17-7.23(m, 6H), 7.32-7.38(m, 10H), 7.45(dd, J=13.2, 1.6Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.63(d, J=0.8Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.90(d, J=0.8Hz, 1H), 8.36(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.43(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 実施例 481



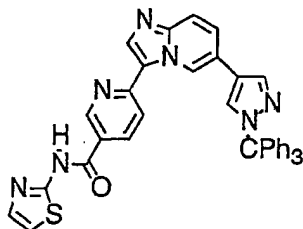
N1-(1,3-チアゾール-2-イル)-3-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 477 と同様の反応により、3-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]安息香酸(実施例 474 化合物) 40mg と 2-アミノ-1,3-チアゾール 7.8mg から標題化合物 20mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.06(d, J=3.6Hz, 1H), 7.16-7.22(m, 6H), 7.31-7.36(m, 10H), 7.46(d, J=3.6Hz, 1H), 7.62(d, J=0.8Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.82(d, J=0.4Hz, 1H), 7.87(d, J=0.8Hz, 1H), 8.89(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.93(dd, J=10.4, 1.6Hz, 1H), 8.09-8.12(m, 1H)

## 実施例 482



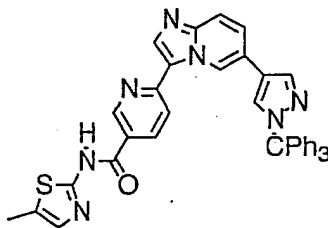
N3 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 6 - [6 - (1-トリチル-1H-4-  
-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ニコチン酸アミド

実施例 477 と同様の反応により、6-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ニコチン酸(実施例 476 化合物)100mg と 2-アミノ-1,3-チアゾール18.3mg から標題化合物 66mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.13-7.19(m, 6H), 7.35-7.45(m, 10H), 7.51-7.58(m, 1H), 7.70(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.75(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 8.16(d, J=8.4Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.50(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 9.29(d, J=2.0Hz, 1H), 10.2(m, 1H)

### 实施例 483



N3-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ニコチン酸アミド

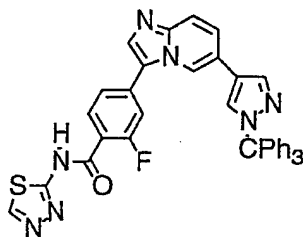
実施例 477 と同様の反応により、6-〔6-〔1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル）イミダゾ〔1, 2-*a*〕ピリジン-3-イル〕ニコチン酸（実施例 476 化合物）55mg と 2-アミノ-5-メチル-1, 3-チアゾール 12mg から標題

化合物 29 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.44(d, J=0.8Hz, 3H), 7.10(d, J=0.8Hz, 1H), 7.20-7.27(m, 6H), 7.34-7.40(m, 9H), 7.44(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.71(d, J=9.6Hz, 1H), 7.87(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, 0.8Hz, 1H), 8.27(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 9.20(d, J=2.0Hz, 1H), 10.2(m, 1H)

実施例 484



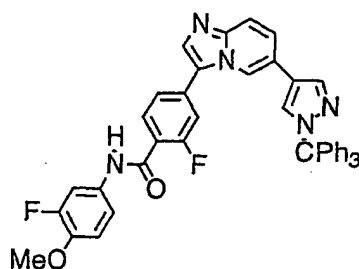
N1-(1,3,4-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 60 mg と 2-アミノ-1,3,4-チアゾール 10 mg から、標題化合物 40 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.16-7.23(m, 6H), 7.32-7.39(m, 9H), 7.40(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.51(dd, J=12.0, 1.2Hz, 1H), 7.61(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.68(d, J=0.4Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.91(d, J=0.4Hz, 1H), 8.22(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.48(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 8.95(s, 1H)

実施例 485



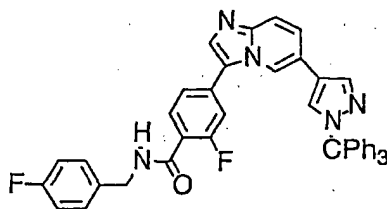
N1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 56 mg と 3-フルオロ-4-メトキシアニリン 16 mg から、標題化合物 27 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.19(s, 3H), 6.98(dd, J=9.2, 9.2Hz, 1H), 7.17-7.23(m, 6H), 7.28-7.32(m, 2H), 7.32-7.37(m, 9H), 7.41(dd, J=13.2, 2.0Hz, 1H), 7.56(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.64(dd, J=12.8, 2.0Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.88(d, J=1.6Hz, 1H), 8.32(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.36-8.44(m, 2H)

実施例 486



N1-(4-フルオロベンジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

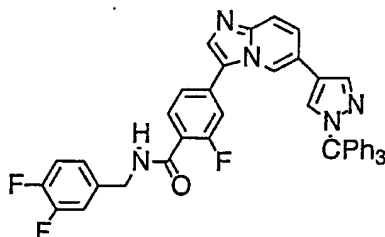
実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 57 mg と 4-フルオロベンジルアミン 14 mg から標題化合物 55 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.69(d, J=5.6Hz, 2H), 7.03-7.08(m, 2H), 7.16-7.22(m, 6H), 7.29-7.39(m, 13H), 7.52(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.61(d, J=1.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.2, 1.0Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.87(d,

$J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.29(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.39(dd,  $J=1.6$ , 1.0Hz, 1H)

#### 実施例 4 8 7



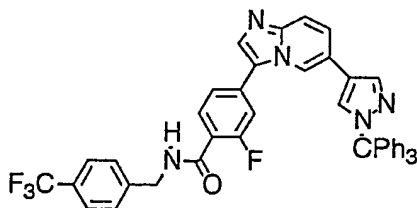
N1-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 4 7 7 と同様にして、実施例 4 7 2 化合物 5 7 mg と 3,4-ジフルオロベンジルアミン 1 6 mg から標題化合物 5 8 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.67(d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 7.08-7.22(m, 9H), 7.29-7.38(m, 11H), 7.52(dd,  $J=8.4$ , 1.4Hz, 1H), 7.61(d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.66(dd,  $J=9.2$ , 0.8Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.87(d,  $J=0.4\text{Hz}$ , 1H), 8.29(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.38-8.41(m, 1H)

#### 実施例 4 8 8



N1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

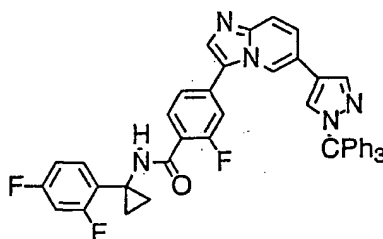
実施例 4 7 7 と同様にして、実施例 4 7 2 化合物 5 7 mg と 4-トリフルオロメチルベンジルアミン 1 9 mg から標題化合物 5 8 mg を得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.78(d, J=5.6Hz, 2H), 7.16-7.22(m, 6H), 7.29-7.38(m, 11H), 7.49-7.55(m, 3H), 7.61-7.65(m, 3H), 7.67(dd, J=9.6, 0.9Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.87(d, J=0.4Hz, 1H), 8.29(t, J=8.0Hz, 1H), 8.40(dd, J=1.6, 0.9Hz, 1H)

## 実施例 489



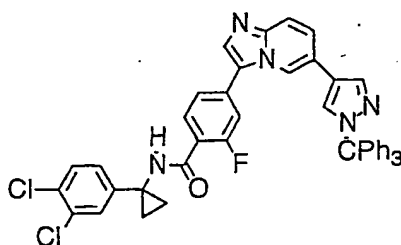
N1-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 250 mg と 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-シクロプロピルアミン (製造例 313 化合物) 82 mg から標題化合物 212 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.27-1.34(m, 4H), 6.75-6.88(m, 2H), 7.16-7.22(m, 6H), 7.28-7.37(m, 11H), 7.45(dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 7.52(d, J=13.6Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.65(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.67-7.74(m, 2H), 7.85(d, J=0.8Hz, 1H), 8.16(t, J=8.4Hz, 1H), 8.35(brs, 1H)

## 実施例 490



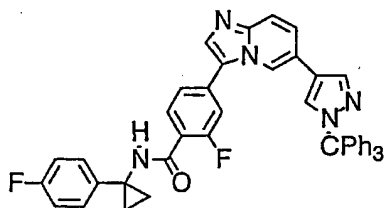
N1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 220mg と 1-(3,4-ジクロロフェニル)-シクロプロピルアミン (製造例 314 化合物) 87mg から標題化合物 275mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.37-1.45(m, 4H), 7.16-7.22(m, 7H), 7.28-7.40(m, 12H), 7.42(d, J=2.4Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.66(d, J=9.2Hz, 1H), 7.76(d, J=0.8Hz, 1H), 7.87(d, J=0.4Hz, 1H), 8.23(t, J=8.4Hz, 1H), 8.39(brs, 1H)

実施例 491



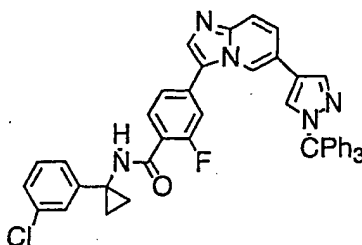
N1-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 220mg と 1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピルアミン (製造例 315 化合物) 65mg から標題化合物 255mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.37-1.40(m, 4H), 6.97-7.03(m, 2H), 7.16-7.22(m, 6H), 7.30(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.31-7.44(m, 12H), 7.49(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.61(d, J=0.6Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.86(d, J=0.6Hz, 1H), 8.23(t, J=8.4Hz, 1H), 8.37-8.38(m, 1H)

実施例 492



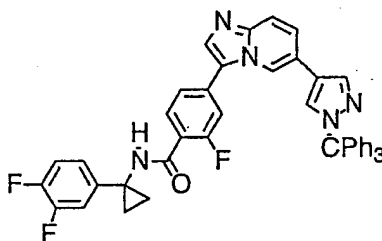
N1-[1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例477と同様にして、実施例472化合物220mgと1-(3-クロロフェニル)シクロプロピルアミン(製造例316化合物)72mgから標題化合物278mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.41-1.45(m, 4H), 7.16-7.44(m, 21H), 7.51(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.61(d, J=0.8Hz, 1H), 7.65-7.68(m, 1H), 7.76(s, 1H), 7.87(d, J=0.8Hz, 1H), 8.25(t, J=8.4Hz, 1H), 8.37-8.39(m, 1H)

実施例493



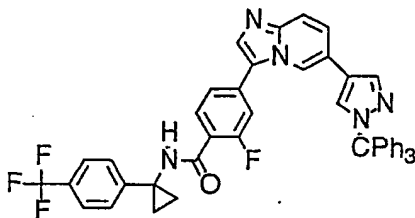
N1-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例477と同様にして、実施例472化合物220mgと1-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミン(製造例317化合物)73mgから標題化合物306mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.34-1.44(m, 4H), 7.06-7.12(m, 2H), 7.16-7.24(m, 6H), 7.29-7.44(m, 12H), 7.50(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.61(d, J=0.8Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.86(d, J=0.8Hz, 1H), 8.23(t, J=8.4Hz, 1H), 8.38(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 実施例 494



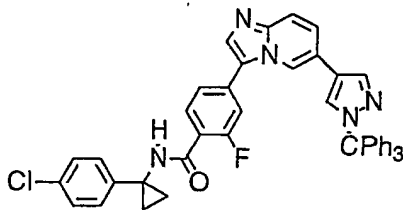
N1-[1-(4-(トリフルオロメチルフェニル)シクロプロピル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンゾアミド

実施例 477と同様にして、実施例 472化合物 220mg と 1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピルアミン (製造例 318化合物) 86mg から標題化合物 284mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.44-1.50(m, 4H), 7.16-7.23(m, 6H), 7.29-7.37(m, 11H), 7.38-7.48(m, 3H), 7.52(dd, J=8.4, 1.4Hz, 1H), 7.57(d, J=8.4Hz, 1H), 7.62(d, J=0.8Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 1.0Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.87(d, J=0.8Hz, 1H), 8.25(t, J=8.4Hz, 1H), 8.38-8.40(m, 1H)

## 実施例 495



N1-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3

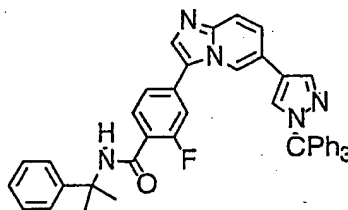
ニール] ベンズアミド

実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 150 mg、1-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロパナミン 51 mg から標題化合物 35 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.65(d, J=8.0Hz, 4H), 7.18-7.21(m, 7H), 7.28-7.37(m, 13H), 7.39-7.43(d, J=14Hz, 1H), 7.50(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.61(d, J=0.8Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.2Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.86(d, J=0.8Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.34(m, 1H)

## 実施例 496



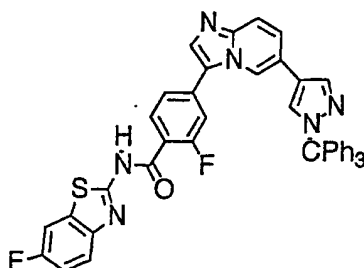
N1-(1-メチル-1-フェニルエチル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 150 mg、1-メチル-1-フェニルエチルアミン 41 mg から標題化合物 35 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.83(s, 6H), 7.18-7.22(m, 7H), 7.28-7.39(m, 14H), 7.46-7.50(m, 3H), 7.61(d, J=0.8Hz, 1H), 7.66(d, J=9.2Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.87(d, J=0.8Hz, 1H), 8.17(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.38-8.38(m, 1H)

## 実施例 497



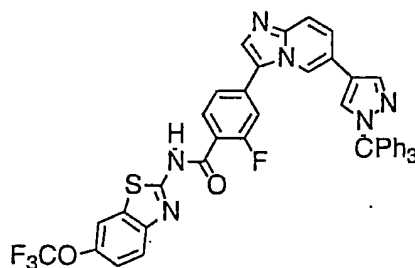
N1-(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例472化合物57mg、2-アミノ-6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール20mgをベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート78mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン35 $\mu$ LとN,N-ジメチルホルムアミド6mL中60℃で6時間反応させた。反応液をNHシリカゲルカラムで精製して、標題化合物49mgを無色結晶として得た(再結晶溶媒:メタノール-ジエチルエーテル)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.17-7.26(m, 7H), 7.31-7.41(m, 10H), 7.49(dd, J=12.8, 1.6Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.72(br.d, J=9.2Hz, 1H), 7.79(dd, J=9.2, 4.4Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.90(s, 1H), 8.41(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.45(m, 1H)

実施例498



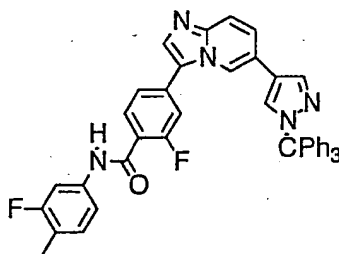
N1-[6-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 497 と同様にして、実施例 472 化合物 57 mg と 2-アミノ-6-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール 35 mg から、標題化合物 63 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.17-7.23(m, 6H), 7.32-7.41(m, 11H), 7.50(dd, J=12.8, 1.2Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.70-7.76(m, 2H), 7.84(d, J=8.4Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.90(d, J=0.4Hz, 1H), 8.41(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.45(m, 1H)

実施例 499



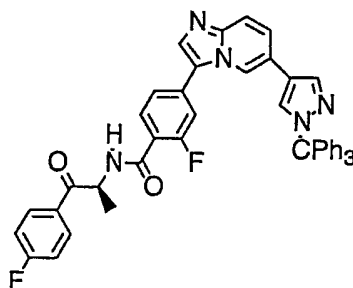
N1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 497 と同様にして、実施例 472 化合物 56 mg と 3-フルオロ-4-メチルアニリン 18 mg から、標題化合物 50 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.28(d, J=1.6Hz, 3H), 7.15-7.24(m, 8H), 7.31-7.38(m, 10H), 7.42(dd, J=13.2, 1.6Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.63(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.69(d, J=9.2Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.89(s, 1H), 8.33(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.43(m, 1H), 8.46(br.d, J=16Hz, 1H)

実施例 500



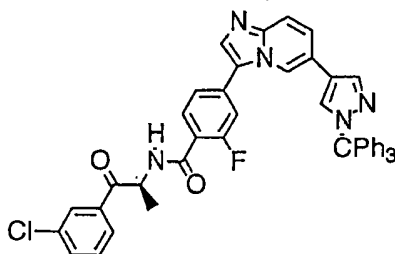
N1-[(1S)-2-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例472化合物200mg、(2S)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オン・塩酸塩(製造例319化合物)76mgをベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート164mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン130 $\mu$ Lとジクロロメタン10mL中で3時間反応させた。反応液をシリカゲルカラムで精製して、標題化合物277mgを無色フィルムとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.59(d, J=6.8Hz, 3H), 5.74-5.83(m, 1H), 7.16-7.25(m, 8H), 7.30-7.38(m, 11H), 7.39(dd, J=12.4, 1.6Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.87-7.95(m, 2H), 8.08-8.14(m, 2H), 8.25(dd, J=0.8Hz, 1H), 8.41(s, 1H)

実施例501



N1-[(1S)-2-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド



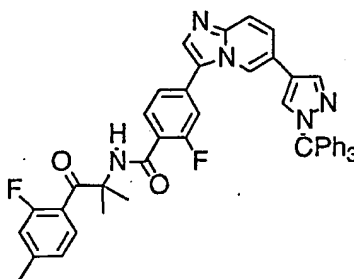
2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド

実施例500と同様にして、実施例472化合物150mgと(2S)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オン・塩酸塩(製造例320化合物)62mgから標題化合物200mgを無色フィルムとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.59(d, J=7.2Hz, 3H), 5.72-5.81(m, 1H), 7.16-7.23(m, 6H), 7.31-7.37(m, 10H), 7.39(dd, J=12.4, 1.6Hz, 1H), 7.46-7.53(m, 2H), 7.60-7.64(m, 2H), 7.68(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.82-7.90(m, 2H), 7.94(ddd, J=7.6, 1.2, 1.2Hz, 1H), 8.04(dd, J=1.6, 1.6Hz, 1H), 8.25(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.40(m, 1H)

## 実施例502



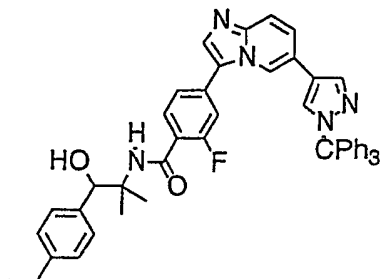
N1-[2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例500と同様にして、製造例321化合物を水素/Pd-Cで接触還元して得られた2-アミノ-1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチル-1-プロパノオン127mgと実施例472化合物338mgから標題化合物367mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.76(d, J=0.4Hz, 6H), 2.34(s, 3H), 6.85(d, J=12.4Hz, 1H), 6.99-7.04(m, 1H), 7.16-7.23(m, 6H), 7.29-7.40(m, 11H), 7.43(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.55(dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 7.62(d, J=0.8Hz, 1H), 7.68(d, J=9.6Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.87(d, J=1.2Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.38(m, 1H)

## 実施例 503



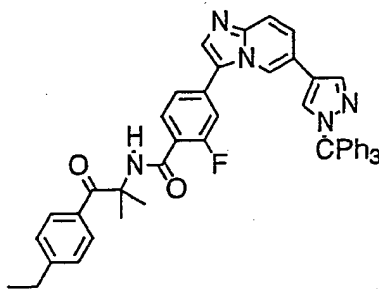
N1 - [2 - (4 - エチルフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル] - 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド

製造例 321 と同様にして合成したベンジル N - [2 - (4 - エチルフェニル) - 1, 1 - ジメチル - 2 - オキシエチル] カルバメートを水素 / Pd - C で接触還元して得られた 2 - アミノ - 1 - (4 - エチルフェニル) - 2 - メチル - 1 - プロパノール 150 mg と実施例 472 化合物 300 mg から、実施例 500 と同様の反応により、標題化合物 348 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.22(t, J=8.0Hz, 3H), 1.41(s, 3H), 1.59(s, 3H), 2.63(q, J=8.0Hz, 2H), 4.83(d, J=5.2Hz, 1H), 5.12(d, J=5.2Hz, 1H), 6.78(d, J=13.2Hz, 1H), 7.13-7.18(m, 2H), 7.18-7.23(m, 6H), 7.26-7.38(m, 13H), 7.52(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.62(d, J=0.8Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.88(d, J=0.4Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.40(m, 1H)

## 実施例 504



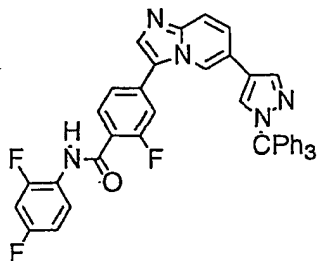
N1-[2-(4-エチルフェニル)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例503で得られたN1-[2-(4-エチルフェニル)-2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド100 mgと Dess-Martin 試薬 288 mg とをジクロロメタン中で15時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液とチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルし、NHシリカゲルクロマトで精製して、標題化合物92 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.23(t, J=7.6Hz, 3H), 1.85(s, 6H), 2.66(q, J=7.6Hz, 2H), 7.16-7.25(m, 8H), 7.30-7.40(m, 11H), 7.45(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.61(d, J=0.4Hz, 1H), 7.65-7.72(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.87(d, J=0.4Hz, 1H), 7.98-8.03(m, 2H), 8.09(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.38(m, 1H)

実施例505



N1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズ

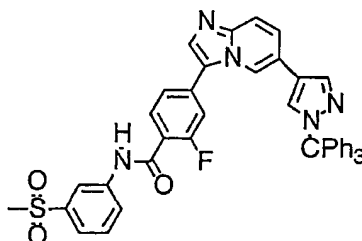
アミド

3-(1, 1, 1-トリブチルスタニル)-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン(製造例293化合物) 215mg、*N*1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-ブromo-2-フルオロベンズアミド(製造例323化合物) 99mg、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム15mgをキシレン中70℃で3時間加熱した。溶媒を減圧留去後、NHシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物80mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.92-7.00(m, 2H), 7.17-7.23(m, 6H), 7.31-7.38(m, 10H), 7.43(dd, J=13.2, 1.6Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.63(d, 0.8Hz, 1H), 7.69(dd, 9.2, 1.6Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.89(d, 0.8Hz, 1H), 8.33(dd, J=8.8, 8.0Hz, 1H), 8.41-8.51(m, 2H), 8.71(br.d, J=16.4Hz, 1H)

## 製造例506



*N*1-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

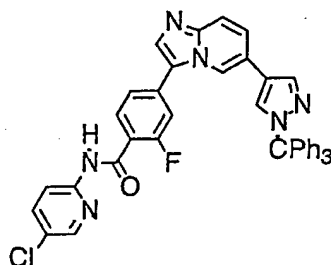
実施例505と同様にして、製造例293化合物150mgと*N*1-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-4-ブromo-2-フルオロベンズアミド(製造例324化合物) 74mgから標題化合物135mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.12(s, 3H), 7.17-7.23(m, 6H), 7.30-7.38(m, 10H), 7.45(dd, J=13.2, 1.2Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.64(d, J=0.8Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.75-7.79(m, 1H), 7.82(s, 1H), 7.90(d, J=0.4Hz, 1H), 8.10(ddd, J=8.4, 2.0, 0.4Hz, 1H),

8.24(dd, J=1.6Hz, 1H), 8.34(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.44(m, 1H), 8.67(brd, J=16.4Hz, 1H)

# 実施例 507



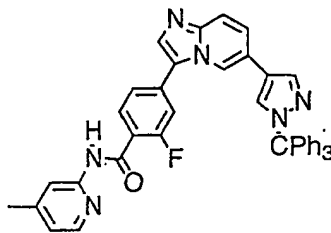
## N1-(5-クロロ-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例505と同様にして、製造例293化合物200mgと製造例323と同様にして合成したN1-(5-クロロ-2-ピリジル)-4-ブromo-2-フルオロベンズアミド130mgから標題化合物130mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.17-7.23(m, 6H), 7.31-7.38(m, 10H), 7.44(dd, J=12.8, 1.6Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.69(d, J=9.2Hz, 1H), 7.75(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.89(s, 1H), 8.31(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.32(d, J=2.4Hz, 1H), 8.41(d, J=8.8Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 9.12(brd, J=14.8Hz, 1H)

# 実施例 508



## N1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

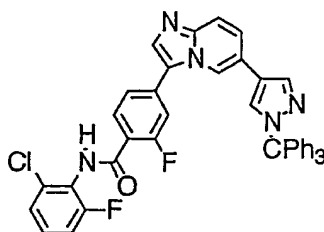
ミド

実施例 505 と同様にして、製造例 293 化合物 195 mg と製造例 323 と同様にして合成した *N*1- (4-メチル-2-ピリジル) -4-プロモ-2-フルオロベンズアミド 80 mg から標題化合物 78 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.43(s, 3H), 6.95(dd, J=4.8, 0.8Hz, 1H), 7.16-7.24(m, 6H), 7.30-7.40(m, 10H), 7.43(dd, J=12.8, 1.6Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.63(d, J=0.8Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.89(d, J=1.6Hz, 1H), 8.22(d, J=4.8Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.31(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.44(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 9.06(brd, J=13.6Hz, 1H)

## 実施例 509



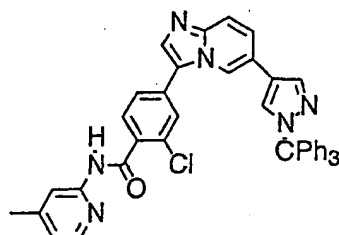
*N*1- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -2-フルオロ-4- [6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド

実施例 505 と同様にして、製造例 293 化合物 100 mg と製造例 323 と同様の方法で合成した 4-プロモ-*N*- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -2-フルオロベンズアミド 53 mg から標題化合物 17 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.16-7.23(m, 6H), 7.29-7.37(m, 9H), 7.42-7.48(m, 3H), 7.55-7.58(m, 1H), 7.62(d, J=0.8Hz, 1H), 7.64-7.72(m, 2H), 7.81(s, 1H), 7.89(d, J=0.8Hz, 1H), 8.18(d, J=15.2Hz, 1H), 8.36(t, J=8.4Hz, 1H), 8.42-8.43(m, 1H)

## 実施例 510



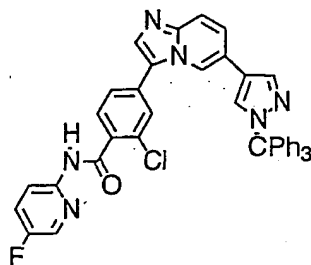
N1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-クロロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例505と同様の反応により、製造例293化合物150mgと製造例323と同様の方法で合成した4-ブロモ-2-クロロ-N-(4-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド68mgから標題化合物44mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.36(s, 3H), 6.88(d, J=5.2Hz, 1H), 7.10-7.17(m, 6H), 7.24-7.31(m, 10H), 7.53(dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.55(d, J=0.4Hz, 1H), 7.62(d, J=1.7Hz, 1H), 7.65(d, J=9.2Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.83(d, J=0.4Hz, 1H), 7.85(d, J=8.1Hz, 1H), 8.09(d, J=5.2Hz, 1H), 8.18(brs, 1H), 8.32(brs, 1H), 8.66(brs, 1H)

実施例511



N1-(5-フルオロ-2-ピリジル)-2-クロロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

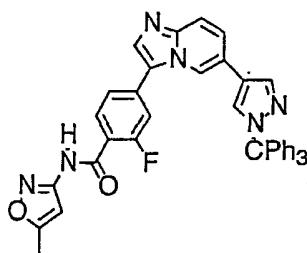
実施例505と同様の反応により、製造例293化合物140mgと製造例323と同様の方法で合成した4-ブロモ-2-クロロ-N-(5-フルオロピリジン-

2-イル) ベンズアミド 64mg から標題化合物 36mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.10-7.17(m, 6H), 7.32-7.44(m, 9H), 7.58(dd, J=11.4, 2.2Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.4, 0.6Hz, 1H), 7.72(d, J=8.0Hz, 1H), 7.80-7.85(m, 2H), 7.89(s, 1H), 7.90(d, J=1.6Hz, 1H), 7.99(d, J=0.8Hz, 1H), 8.15(d, J=0.8Hz, 1H), 8.24-8.29(m, 1H), 8.40(d, J=3.2Hz, 1H), 8.70(brs, 1H)

#### 実施例 512



N1-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

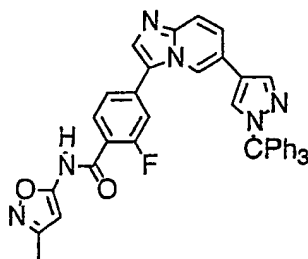
実施例 505 と同様にして、製造例 293 化合物 150mg と製造例 323 と同様の方法で合成した 4-ブromo-2-フルオロ-N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ベンズアミドから標題化合物 52mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.43(d, J=0.8Hz, 3H), 6.76(s, 1H), 7.10-7.17(m, 6H), 7.32-7.44(m, 9H), 7.58(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.66-7.72(m, 2H), 7.77(dd, J=11.6, 1.4Hz, 1H), 7.82(t, J=8.0Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 8.00(d, J=0.4Hz, 1H), 8.17(d, J=0.4Hz, 1H), 8.75-8.76(m, 1H)

#### 実施例 513





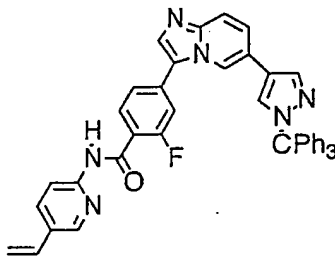
N1-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例505と同様にして、製造例293化合物150mgと製造例323と同様の方法で合成した4-ブロモ-2-フルオロ-N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ベンズアミド63mgから標題化合物42mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.24(s, 3H), 6.34(s, 1H), 7.10-7.17(m, 6H), 7.32-7.44(m, 9H), 7.59(dd, J=9.4, 1.6Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.4, 0.8Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.80(dd, J=11.4, 1.5Hz, 1H), 7.85(t, J=8.0Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 8.00(d, J=0.8Hz, 1H), 8.18(d, J=0.8Hz, 1H), 8.77(bris, 1H)

実施例514



N1-(5-ビニル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

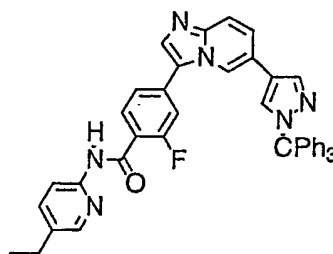
実施例505と同様にして、製造例293化合物240mgと4-ブロモ-2-フルオロ-N-(5-ビニルピリジン-2-イル)ベンズアミド(製造例328化合

物) 108mg から標題化合物 106mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 5.34(d, J=11.0Hz, 1H), 5.80(d, J=17.6Hz, 1H), 6.70(dd, J=17.6, 11.0Hz, 1H), 7.17-7.24(m, 6H), 7.32-7.40(m, 10H), 7.43(dd, J=12.8, 1.6Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.68(dd, J=8.6, 0.8Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.86(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.32(t, J=8.4Hz, 1H), 8.36(d, J=2.4Hz, 1H), 8.39(d, J=8.8Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 9.12(d, J=14.0Hz, 1H)

実施例 515



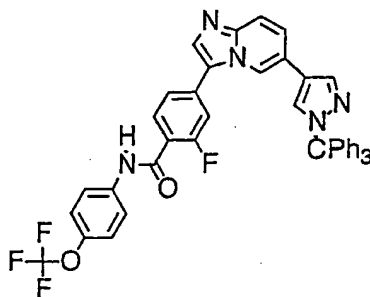
N1-(5-エチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 505 と同様にして、製造例 293 化合物 230mg と 4-ブロモ-N-(5-エチルピリジン-2-イル)-2-フルオロベンズアミド (製造例 329 化合物) 102mg から標題化合物 99mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.27(t, J=7.6Hz, 3H), 2.66(q, J=7.6Hz, 2H), 7.17-7.24(m, 6H), 7.32-7.38(m, 10H), 7.42(dd, J=13.0, 1.4Hz, 1H), 7.56(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.62(dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.68(d, J=9.2Hz, 1H), 7.80(d, J=0.8Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.20(d, J=2.4Hz, 1H), 8.31(t, J=8.0Hz, 1H), 8.32(d, J=8.5Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 9.05(d, J=13.6Hz, 1H)

実施例 516



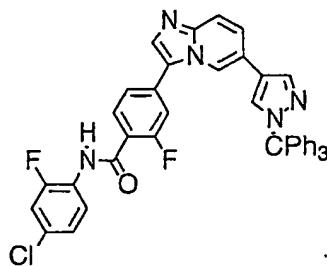
N1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-フルオロ-4-[6-(1-  
トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]  
ベンズアミド

実施例505と同様にして、製造例293化合物300mgと製造例323と同様の  
方法で合成したN1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ブromo-  
2-フルオロベンズアミド158mgから標題化合物55mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.12-7.15(m, 7H), 7.20(d, J=9.2Hz, 2H), 7.25-7.30(m, 9H), 7.36(dd, J=13.2, 1.6Hz, 1H),  
7.51(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.56(d, J=0.8Hz, 1H), 7.61(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.66(d,  
J=9.2Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.82(d, J=0.8Hz, 1H), 8.27(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.34-8.36(m,  
1H), 8.45(d, J=15.6Hz, 1H)

実施例517



N1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1-  
トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]  
ベンズアミド

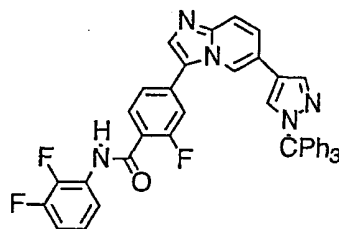
実施例505と同様にして、製造例293化合物300mgと製造例323と同様

の方法で合成した *N*1- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -4-ブロモ-2-フルオロベンズアミド 145 mg から標題化合物 40 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.17-7.22(m, 7H), 7.31-7.36(m, 10H), 7.43(dd, J=13.2, 1.6Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.63(d, J=0.8Hz, 1H), 7.68(d, J=9.2Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.89(d, J=0.8Hz, 1H), 8.33(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.43(m, 1H), 8.50(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.79(dd, J=16.8, 3.2Hz, 1H)

#### 実施例 518



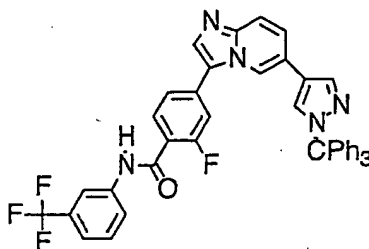
*N*1- (2, 3-ジフルオロフェニル) -2-フルオロ-4- [6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド

実施例 505 と同様にして、製造例 293 化合物 300 mg と製造例 323 と同様の方法で合成した *N*1- (2, 3-ジフルオロフェニル) -4-ブロモ-2-フルオロベンズアミド 100 mg から標題化合物 42 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.95-7.02(m, 1H), 7.12-7.22(m, 8H), 7.31-7.36(m, 9H), 7.44(dd, J=13.2, 1.6Hz, 1H), 7.58(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.63(d, J=0.8Hz, 1H), 7.68(d, J=9.2Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.89(d, J=0.8Hz, 1H), 8.27-8.30(m, 1H), 8.33(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.43(m, 1H), 8.80-8.84(m, 1H)

#### 実施例 519



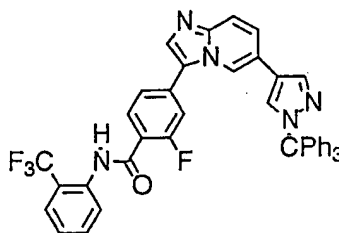
N1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-4-[6-(1-  
トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]  
ベンズアミド

実施例505と同様にして、製造例293化合物300mgと製造例323と同様の  
方法で合成したN1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ブromo-  
2-フルオロベンズアミド152mgから標題化合物を50mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.18-7.22(m, 7H), 7.31-7.36(m, 10H), 7.44(dd, J=13.2, 1.6Hz, 1H), 7.58(dd, J=8.4,  
1.6Hz, 1H), 7.63(d, J=0.8Hz, 1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.84(d,  
J=8.4Hz, 1H), 8.89(d, J=0.8Hz, 1H), 8.34(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.43(m, 1H), 8.61-8.65(m,  
1H)

実施例520



N1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-4-[6-(1-  
トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]  
ベンズアミド

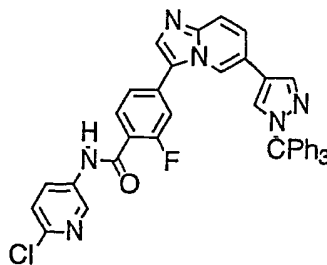
実施例505と同様にして、製造例293化合物300mgと製造例323と同様の  
方法で合成したN1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ブromo-

2-フルオロベンズアミド 152 mg から標題化合物 50 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.18-7.21(m, 7H), 7.28-7.35(m, 10H), 7.43(dd, J=13.2, 1.6Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.62-7.70(m, 4H), 7.81(s, 1H), 7.90(s, 1H), 8.35(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.43-8.46(m, 2H), 8.98-9.02(m, 1H)

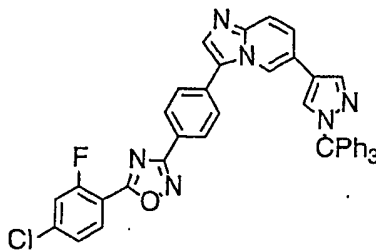
#### 実施例 521



N1-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例 505 と同様にして、製造例 293 化合物 300 mg と製造例 323 と同様の方法で合成した N1-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-ブロモ-2-フルオロベンズアミド 152 mg から標題化合物 56 mg を得た。

#### 実施例 522



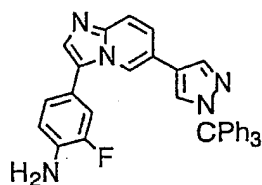
5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール

実施例 505 と同様にして、製造例 293 化合物 300 mg と 3-(4-ブロモフェニル)-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール 152 mg から標題化合物 56 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.18-7.24(m, 7H), 7.30-7.39(m, 10H), 7.61(s, 1H), 7.67(d, J=9.2Hz, 1H), 7.74(d, J=8.4Hz, 2H), 7.78(s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.21(dd, J=8.8, 8.0Hz, 1H), 8.33(d, J=8.4Hz, 2H), 8.45(s, 1H)

実施例 523



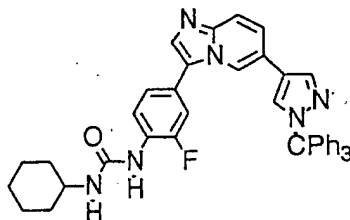
2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]アニリン

実施例 505 と同様にして、製造例 293 化合物 30.0 mg と 4-ブromo-2-フルオロアニリン 152 mg から標題化合物を 56 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.91(dd, J=8.8, 8.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.17-7.24(m, 7H), 7.30-7.38(m, 10H), 7.57-7.62(m, 3H), 7.85(s, 1H), 8.28(s, 1H)

実施例 524

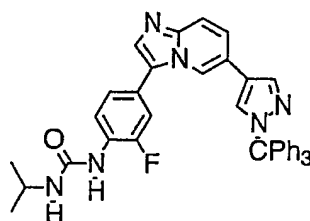


N-シクロヘキシル-N'-{2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]フェニル}ウレア

2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]アニリン(実施例523化合物)300mg、1-イソシアナートシクロヘキサンをトルエン中、80℃で12時間攪拌し、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物を得た。

MS *m/e*(ESI)661(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例525

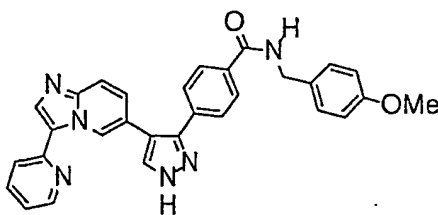


*N*-{2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]フェニル}-*N'*-イソプロピルウレア

2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]アニリン(実施例523化合物)300mg、2-イソシアナートプロパンをトルエン中、80℃で12時間攪拌し、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物を得た。

MS *m/e*(ESI)621(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例526



*N*-(4-メトキシベンジル)-4-[4-(3-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-6-イル)-1*H*-ピラゾール-3-イル]ベンズアミド

実施例84と同様の方法で、*N*-(4-メトキシベンジル)-4-[4-(3-ピ

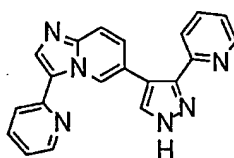


リジン-2-イル-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1-*H*-ピラゾール-3-イル]ベンズアミド(実施例350化合物)25mgから、標題化合物12mgを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 3.80(s, 3H), 4.57(d, J=5.2Hz, 2H), 6.33(bris, 1H), 6.87(d, J=8.8Hz, 2H), 7.09(dd, J=8.8, 4.4Hz, 1H), 7.15(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.60(m, 2H), 7.70-7.80(m, 4H), 7.83(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.45(d, J=4.8Hz, 1H), 9.96(bris, 1H)

### 实施例 5.27



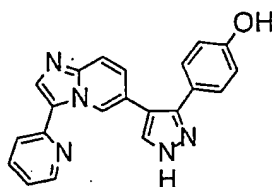
3-ピリジン-2-イル-6-(3-ピリジン-2-イル-1*H*-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン

実施例 8 4 と同様の方法で、3-ピリジン-2-イル-6-(3-ピリジン-2-イル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン(実施例 3 5 1 化合物) 1 4 0 m g から、標題化合物 4 6 m g を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 7.22(m, 1H), 7.26-7.45(m, 2H), 7.48-7.74(m, 2H), 7.84(m, 3H), 7.96(m, 1H); 8.30-8.46(m, 2H), 10.00(brs, 1H)

### 实施例 5 2 8



4- { 4- [ 3- (ピリジン-2-イル) イミダゾ [ 1, 2-a ] ピリジン-6-

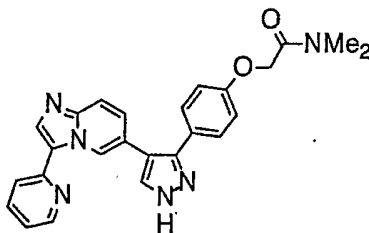
イル] - 1 H-ピラゾール-3-イル} フェノール

実施例 84 と同様の方法で、4 - {4 - [3 - (ピリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] - 1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} フェノール (実施例 353 化合物) 80 mg から、標題化合物 20 mg を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.75(m, 2H), 7.26(m, 4H), 7.65(d, J=8.8Hz, 1H), 7.82(m, 2H), 7.94(d, J=8.0Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.44(brs, 1H), 9.87(brs, 1H), 13.20(br, 1H)

実施例 529



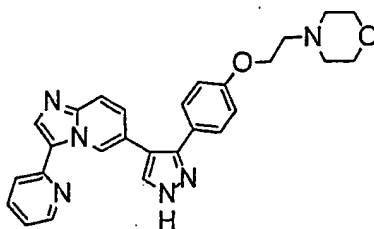
N, N-ジメチル-2 - {4 - [4 - (3-ピリジン-2-イルイミダゾ  
[1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] フェノキシ}  
アセタミド

実施例 84 と同様の方法で、N, N-ジメチル-2 - {4 - [4 - (3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル] フェノキシ} アセタミド (実施例 354 化合物) 78 mg から、標題化合物 22 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.98(s, 3H), 3.08(s, 3H), 4.69(s, 2H), 6.94(d, J=8.4Hz, 2H), 7.14(m, 1H), 7.19(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.42(d, J=8.4Hz, 2H), 7.62(d, J=8.8Hz, 1H), 7.72(m, 2H), 7.81(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.52(d, J=4.8Hz, 1H), 9.98(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

実施例 530



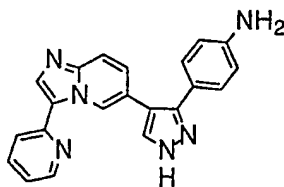
6 - { 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン

実施例 8 4 と同様の方法で、6 - { 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) フェニル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 実施例 3 5 5 化合物 ) 6 1 m g から、標題化合物 2 3 m g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.58(t, J=4.4Hz, 4H), 2.81(t, J=5.6Hz, 2H), 3.73(t, J=4.4Hz, 4H), 4.11(t, J=5.6Hz, 2H), 6.90(d, J=8.8Hz, 2H), 7.11(m, 1H), 7.17(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.41(d, J=8.8Hz, 2H), 7.61(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.72(m, 2H), 7.81(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.51(m, 1H), 9.98(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 5 3 1



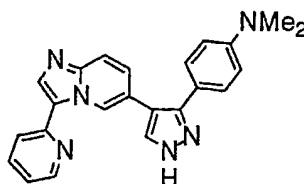
4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピリジル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 1 H - 3 - ピラゾリル } アニリン

実施例 8 4 と同様の方法で、4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピリジル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - 3 - ピラゾリル } アニリン ( 実施例 4 9 化合物 ) 6 0 m g から、標題化合物 1 8 m g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.68(d, J=8.4Hz, 2H), 7.14(m, 1H), 7.19(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.27(d, J=8.4Hz, 2H), 7.60(d, J=9.6Hz, 1H), 7.72(m, 2H), 7.80(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.54(d, J=4.8Hz, 1H), 9.99(brs, 1H)

## 実施例 5 3 2



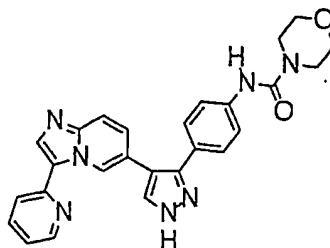
ジメチル { 4 - [ 4 - ( 3 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] フェニル } アミン

実施例 8 4 と同様の方法で、ジメチル { 4 - [ 4 - ( 3 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] フェニル } アミン (実施例 3 5 6 化合物) 8 7 m g から、標題化合物 5 4 m g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.98(s, 6H), 6.69(d, J=9.2Hz, 2H), 7.12(m, 1H), 7.23(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.33(d, J=9.2Hz, 2H), 7.60(d, J=9.2Hz, 1H), 7.70(m, 2H), 7.80(s, 1H), 8.12(m, 1H), 8.53(d, J=4.8Hz, 1H), 10.00(brs, 1H)

## 実施例 5 3 3



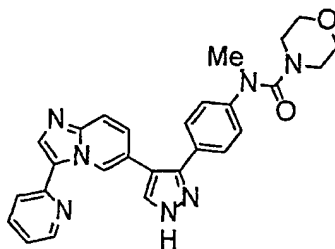
モルホリン - 4 - カルボン酸 { 4 - [ 4 - ( 3 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ [ 1,

2-a] ピリジン-6-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] フェニル} アミド  
 実施例 84 と同様の方法で、モルホリン-4-カルボン酸 {4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル] フェニル} アミド (実施例 357 化合物) 72 mg から、標題化合物 37 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.40(brs, 4H), 3.60(brs, 4H), 6.38(s, 1H), 7.19(m, 1H), 7.23-7.37(m, 3H), 7.38-7.55(m, 2H), 7.65(d, J=9.6Hz, 1H), 7.83(m, 1H), 7.95(d, J=8.0Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.45(m, 1H), 9.89(m, 1H), 13.30(br, 1H)

実施例 534



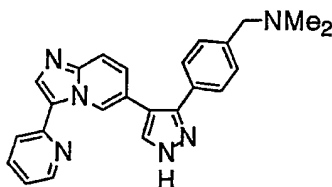
モルホリン-4-カルボン酸 メチル {4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] フェニル} アミド

実施例 84 と同様の方法で、モルホリン-4-カルボン酸 メチル {4-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル] フェニル} アミド (実施例 358 化合物) 53 mg から、標題化合物 23 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.17(m, 4H), 3.22(s, 3H), 3.45(m, 4H), 7.09(d, J=8.4Hz, 2H), 7.14(m, 1H), 7.19(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 7.64(d, J=9.2Hz, 1H), 7.73(m, 2H), 7.82(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.52(d, J=5.2Hz, 1H), 10.00(brs, 1H)

## 実施例 5 3 5



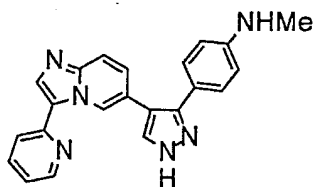
ジメチル { 4 - [ 4 - ( 3 - ピリジン - 2 - イルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] ベンジル } アミン

実施例 8 4 と同様の方法で、ジメチル { 4 - [ 4 - ( 3 - ピリジン - 2 - イルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] ベンジル } アミン ( 実施例 3 6 0 化合物 ) 7 8 m g から、標題化合物 2 8 m g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.25(s, 6H), 3.46(s, 2H), 7.10(m, 1H), 7.19(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.31(d, J=8.0Hz, 2H), 7.46(d, J=8.0Hz, 2H), 7.61(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.72(m, 2H), 7.82(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.49(m, 1H), 9.99(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 5 3 6



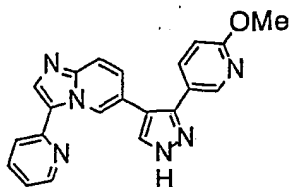
メチル { 4 - [ 4 - ( 3 - ピリジン - 2 - イルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] フェニル } アミン

実施例 8 4 と同様の方法で、メチル { 4 - [ 4 - ( 3 - ピリジン - 2 - イルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] フェニル } カルバミン酸 *t*-ブチルエステル ( 実施例 3 6 2 化合物 ) 6 9 m g から、標題化合物 2 5 m g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.85(s, 3H), 6.59(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.13(m, 1H), 7.23(dd,  $J=9.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.28(m, 3H), 7.59(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.72(m, 2H), 7.80(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.54(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 9.99(brs, 1H)

### 実施例 537



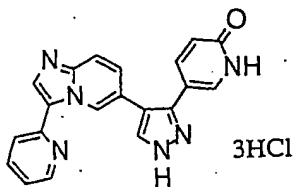
6-[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (実施例 363 化合物) 126 mg から、標題化合物 42 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.93(s, 3H), 6.74(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.13(m, 1H), 7.21(dd,  $J=9.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.66(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.72(m, 3H), 7.84(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.34(d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 8.48(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 9.97(dd,  $J=1.6, 0.8\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例 538



5-[4-(3-ピリジン-2-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1H-ピリジン-2-オン・3塩酸塩

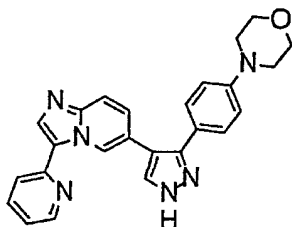
6-[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

ルー 4-イル] - 3 - (ピリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (実施例 363 化合物) 126 mg、5 N 塩酸 5 mL、エタノール 5 mL の混合物を一夜加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えて共沸した。残渣にメタノール及び酢酸エチルを加えてトリチュレーションした。結晶を濾取後真空ポンプで減圧乾燥し、標題化合物 66 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.38(d, J=9.6Hz, 1H), 7.46(m, 1H), 7.51(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.57(d, J=2.4Hz, 1H), 8.02(dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 8.10(m, 3H), 8.19(s, 1H), 8.54(d, J=4.0Hz, 1H), 9.03(s, 1H), 10.11(brs, 1H)

#### 実施例 539



#### 6-[3-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] -3-(ピリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

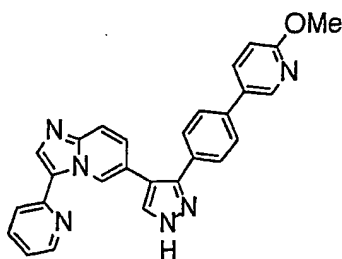
実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(ピリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (実施例 364 化合物) 154 mg から、標題化合物 62 mg を淡黄褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.18(t, J=4.4Hz, 4H), 3.85(t, J=4.4Hz, 4H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.13(m, 1H), 7.22(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.39(d, J=8.8Hz, 2H), 7.61(d, J=9.2Hz, 1H), 7.72(m, 2H), 7.81(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.52(m, 1H), 10.00(brs, 1H)

#### 実施例 540



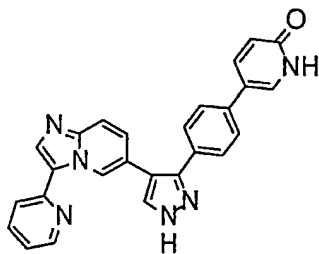


6 - { 3 - [ 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン  
 実施例 8 4 と同様の方法で、6 - { 3 - [ 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 実施例 3 6 5 化合物 ) 1 0 0 m g から、  
 標題化合物 3 2 m g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.98(s, 3H), 6.82(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 7.09(m, 1H), 7.26(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.53(d, J=8.4Hz, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H), 7.66(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.70(m, 2H), 7.77(dd, J=4.4, 2.4Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.38(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.43(d, J=4.4Hz, 1H), 10.02(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例 5 4 1



5 - { 4 - [ 4 - ( 3 - ピリジン - 2 - イルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] フェニル } - 1 H - ピリジン - 2 - オン

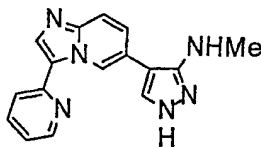
6 - { 3 - [ 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2

－a] ピリジン（実施例365化合物）114mg、5N塩酸4mL、エタノール4mLの混合物を一夜加熱還流した。反応液を氷水で冷却しながら5N水酸化ナトリウムでアルカリ性にし、析出した結晶を濾取した。この結晶を70℃で温風乾燥した後、メタノール及びジクロロメタンの混合物に溶解して濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えてトリチュレーション後結晶を濾取し、真空ポンプで減圧乾燥して標題化合物36mgを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.18(d, J=9.2Hz, 1H), 7.12(m, 1H), 7.34(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.45(d, J=8.4Hz, 2H), 7.51(d, J=8.4Hz, 2H), 7.60(m, 1H), 7.67(d, J=9.2, 1H), 7.80(m, 2H), 7.94(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 8.36(brs, 2H), 9.91(brs, 1H)

#### 実施例542



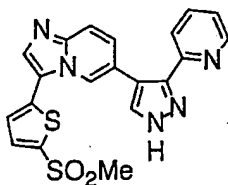
メチル {4-[3-(ピリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1 H-ピラゾール-3-イル} アミン

実施例84と同様の方法で、メチル {4-[3-(ピリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} カルバミン酸 *t*-ブチルエステル（実施例368化合物）40mgから、標題化合物8mgを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.00(s, 3H), 7.17(m, 1H), 7.39(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.72(d, J=9.6Hz, 1H), 7.75(m, 2H), 8.14(s, 1H), 8.66(m, 1H), 10.06(brs, 1H)

#### 実施例543



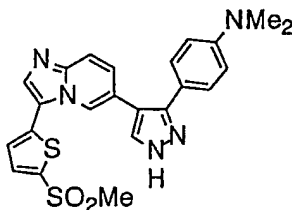
3-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例 84 と同様の方法で、3-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例 370 化合物) 109 mg から、標題化合物 27 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.23(s, 3H), 7.28(d, J=3.6Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 7.37(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.45(d, J=8.0Hz, 1H), 7.65(ddd, J=8.0, 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.74(m, 3H), 7.91(s, 1H), 8.57(d, J=1.2Hz, 1H), 8.63(dd, J=4.8, 0.8Hz, 1H)

実施例 544



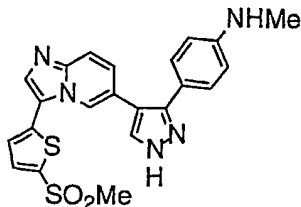
(4-{4-[3-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}フェニル)ジメチルアミン

実施例 84 と同様の方法で、(4-{4-[3-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル}フェニル)ジメチルアミン(実施例 374 化合物) 86 mg から、標題化合物 47 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 3.00(s, 6H), 3.21(s, 3H), 6.73(d, J=8.8Hz, 2H), 6.93(d, J=4.0Hz, 1H), 7.30(d, J=8.8Hz, 2H), 7.37(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.59(d, J=4.0Hz, 1H), 7.68(d, J=9.2, 1H), 7.78(s, 1H), 7.82(s, 1H), 8.32(brs, 1H)

#### 実施例 5 4 5



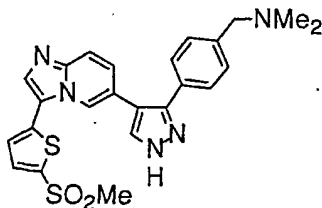
(4 - {4 - [3 - (5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} フェニル) メチルアミン

実施例 8 4 と同様の方法で、メチル (4 - {4 - [3 - (5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} フェニル) カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (実施例 3 7 7 化合物) 4 8 m g から、標題化合物 2 1 m g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 2.87(s, 3H), 3.20(s, 3H), 6.65(d, J=8.8Hz, 2H), 6.94(d, J=4.0Hz, 1H), 7.25(d, J=8.8Hz, 2H), 7.38(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.63(d, J=4.0Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.82(s, 1H), 8.29(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例 5 4 6



ジメチル (4 - {4 - [3 - (5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} ベンジ

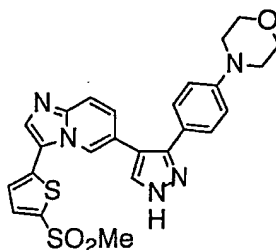
ル) アミン

実施例 84 と同様の方法で、ジメチル (4- {4- [3- (5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル} ベンジル) アミン (実施例 380 化合物) 60 mg から、標題化合物 28 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.28(s, 6H), 3.22(s, 3H), 3.50(s, 2H), 6.97(d, J=4.0Hz, 1H), 7.30(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.37(d, J=8.4Hz, 2H), 7.42(d, J=8.4Hz, 2H), 7.65(d, J=4.0Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.84(s, 1H), 8.29(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 547



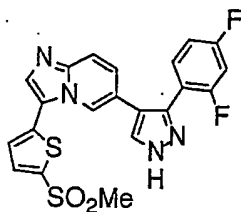
3- (5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) -6- [3- (4-モルホリン-4-イルフェニル) -1 H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

実施例 84 と同様の方法で、3- (5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) -6- [3- (4-モルホリン-4-イルフェニル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (実施例 382 化合物) 147 mg から、標題化合物 25 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.31(brs, 4H), 3.38(s, 3H), 3.73(m, 4H), 6.96(br, 3H), 7.28-7.42(m, 4H), 7.68(d, J=9.2Hz, 1H), 7.79(d, J=4.0Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 8.42(brs, 1H)

## 実施例 548



6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

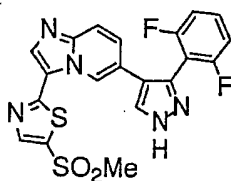
実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (実施例 384 化合物) 118mg から、標題化合物 52mg を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.40(s, 3H), 7.18-7.26(m, 3H), 7.37(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.56(m, 1H), 7.72(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 8.25(brs, 1H), 8.36(brs, 1H), 13.40(brs, 1H)

MS m/e (ESI) 457 (MH<sup>+</sup>)

実施例 549



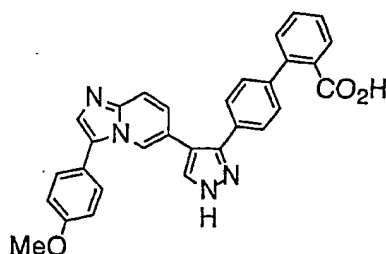
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例 80 と同様の方法で、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (実施例 386 化合物) 146mg から、標題化合物 78mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.26(s, 3H), 7.24-7.36(br, 2H), 7.58-7.68(br, 1H), 7.72(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.84(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.40-8.54(br, 1H), 8.51(s, 1H), 9.30(brs, 1H), 13.58(brs, 1H)

#### 実施例 550



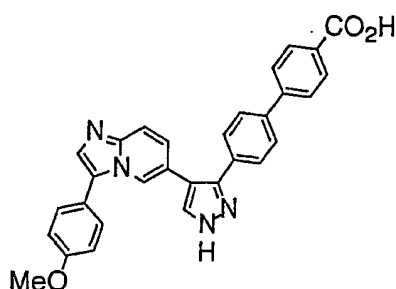
4' - {4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} ビフェニル - 2 - カルボン酸

4' - {4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} ビフェニル - 2 - カルボン酸 メチルエステル (実施例 387 化合物) 119 mg、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL、メタノール 3 mL の混合物を 60℃ で一夜加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。4' - {4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} ビフェニル - 2 - カルボン酸の粗生成物 134 mg を無色アモルファスとして得た。この化合物から実施例 84 と同様の方法で、標題化合物 30 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.69(s, 3H), 6.91(d, J=8.8Hz, 2H), 7.18(m, 1H), 7.24(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.32-7.52(m, 9H), 7.56-7.64(m, 3H), 8.21(brs, 1H)

## 実施例 5 5 1



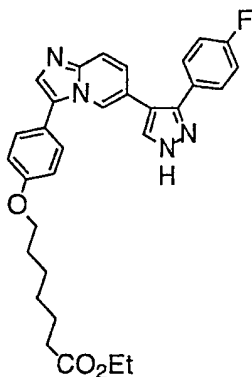
4' - {4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} ビフェニル - 4 - カルボン酸

実施例 5 5 0 と同様の方法で、4' - {4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} ビフェニル - 4 - カルボン酸 メチルエステル (実施例 3 8 8 化合物) から標題化合物 6 5 m g を淡白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.58(s, 3H), 6.80(d, J=8.4Hz, 2H), 7.30(m, 3H), 7.61(m, 5H), 7.85(m, 4H), 8.02(d, J=8.0Hz, 2H), 8.13(s, 1H)

## 実施例 5 5 2



7 - (4 - {6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル} フェノキシ) ヘプタン酸 エチルエステル

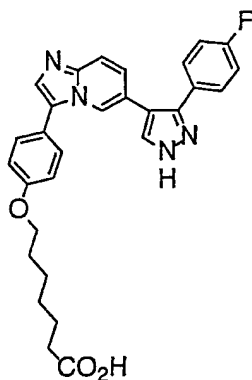


実施例 84 と同様の方法で、7-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル} フェノキシ) ヘプタン酸 エチルエステル (実施例 389 化合物) 40 mg から、標題化合物 16 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 1.43(m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.82(m, 2H), 2.33(t, J=7.2Hz, 2H), 4.00(t, J=6.4Hz, 2H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 6.92(d, J=8.8Hz, 2H), 7.12(m, 3H), 7.23(d, J=8.8Hz, 2H), 7.47(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.62(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 8.08(s, 1H)

実施例 553



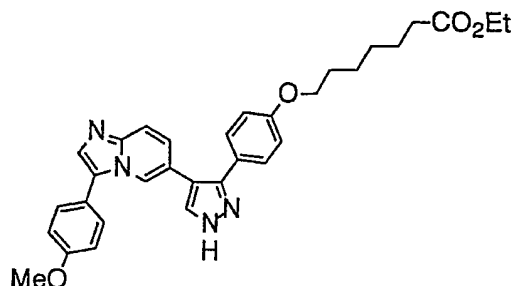
7-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル} フェノキシ) ヘプタン酸

実施例 550 と同様の方法で、7-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル} フェノキシ) ヘプタン酸 エチルエステル (実施例 389 化合物) 115 mg から標題化合物 48 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.36(m, 2H), 1.45(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.75(m, 2H), 2.23(t, J=7.2Hz, 2H), 4.01(t, J=6.4Hz, 2H), 6.97(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.32(m, 4H), 7.34(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51(m, 2H), 7.62(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 8.10(s, 1H)

## 実施例 5 5 4

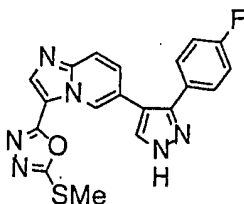


7 - (4 - {4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] - 6 -  
イル] - 1 H-ピラゾール-3 -イル} フェノキシ) ヘプタン酸 エチルエステル  
 実施例 8 4 と同様の方法で、7 - (4 - {4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イ  
 ミダゾ [1, 2 - a] - 6 -イル] - 1 -トリチル-1 H-ピラゾール-3 -イル}  
 フェノキシ) ヘプタン酸 エチルエステル (実施例 3 9 2 化合物) 4 0 m g から、  
 標題化合物 1 5 m g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.42(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.80(m, 2H), 2.31(t, J=7.6Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.96(t, J=6.4Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 6.92(d, J=8.8Hz, 2H), 6.94(d, J=9.2Hz, 2H), 7.18(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.25(m, 2H), 7.37(d, J=8.8Hz, 2H), 7.61(m, 2H), 7.73(s, 1H), 8.12(s, 1H)

## 実施例 5 5 5



6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-4 -イル] - 3 - (5  
-メチルスルファニル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2 -イル) イミダゾ [1,  
2 - a] ピリジン

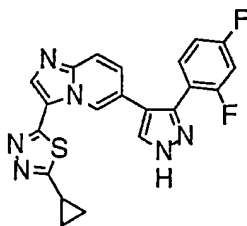
実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルファニル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (実施例 393 化合物) 30mg から、標題化合物 13mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.78(s, 3H), 7.20-7.32(br, 3H), 7.40(d, J=9.6Hz, 1H), 7.51(m, 2H), 7.83(d, J=9.6Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 9.12(s, 1H)

MS m/e (ESI) 392 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 556



3-(5-シクロプロピル [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル) 6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン

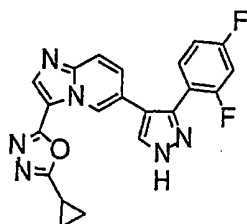
実施例 84 と同様の方法で、3-(5-シクロプロピル [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル) 6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (実施例 394 化合物) 65mg から、標題化合物 24mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.07(m, 2H), 1.25(m, 2H), 2.56(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.40-7.58(m, 2H), 7.75(d, J=9.2Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.33(s, 1H), 9.32(s, 1H), 13.40(brs, 1H)

MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 557



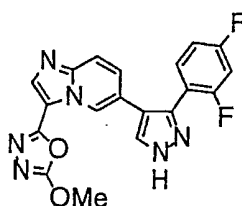
3-(5-シクロプロピル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) 6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

実施例 84 と同様の方法で、3-(5-シクロプロピル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) 6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (実施例 395 化合物) 59 mg から、標題化合物 22 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.23(m, 4H), 2.26(m, 1H), 6.91(m, 2H), 7.24(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.42(m, 1H), 7.68(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.19(s, 1H), 9.40(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

実施例 558



6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

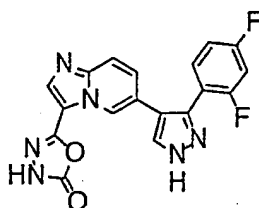
実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (実施例 396 化合物) 48 mg から、標題化合物 17 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.28(s, 3H), 6.92(m, 2H), 7.23(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.41(m, 1H), 7.68(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.15(s, 1H), 9.30(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 395(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 5 5 9



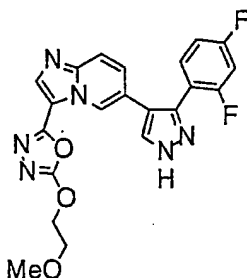
5 - { 6 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ]  
イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 3 H - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジア  
ゾール - 2 - オン

実施例 8 4 と同様の方法で、6 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ト  
 リチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - 3 - ( 5 - イソプロポキシ [ 1 , 3 , 4 ]  
 オキサジアゾール - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 実施例 3 9 7 化  
 合物 ) 4 6 m g から、標題化合物 1 8 m g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.14-7.32(m, 2H), 7.48(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.55(m, 1H), 7.81(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H),  
 8.17(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.71(s, 1H), 12.65(brs, 1H), 13.44(brs, 1H)

## 実施例 5 6 0



6 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - 3

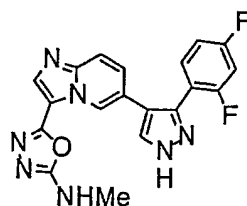
－ [5－ (2－メトキシエトキシ) [1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル]  
イミダゾ [1, 2－a] ピリジン

実施例 84 と同様の方法で、6－ [3－ (2, 4－ジフルオロフェニル) －1－トリチル－1*H*－ピラゾール－4－イル] －3－ [5－ (2－メトキシエトキシ) [1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル] イミダゾ [1, 2－a] ピリジン (実施例 398 化合物) 107 mg から、標題化合物 17 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.46(s, 3H), 3.83(m, 2H), 4.70(m, 2H), 6.91(m, 2H), 7.23(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.43(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.88(s, 1H), 8.14(s, 1H), 9.29(brs, 1H)

実施例 561



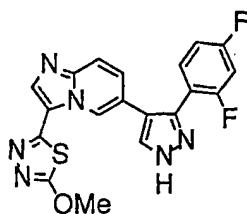
(5－ {6－ [3－ (2, 4－フルオロフェニル) －1*H*－ピラゾール－4－イル]  
イミダゾ [1, 2－a] ピリジン－3－イル} [1, 3, 4] オキサジアゾール－  
2－イル) メチルアミン

実施例 84 と同様の方法で、(5－ {6－ [3－ (2, 4－フルオロフェニル) －1－トリチル－1*H*－ピラゾール－4－イル] イミダゾ [1, 2－a] ピリジン－3－イル} [1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル) メチルアミン (実施例 400 化合物) 79 mg から、標題化合物 30 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.88(d, J=4.8Hz, 3H), 7.14-7.34(m, 2H), 7.37(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.57(m, 1H), 7.73(q, J=4.8Hz, 1H), 7.76(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.14-8.26(br, 1H), 8.05(s, 1H), 13.44(brs, 1H)

実施例 562

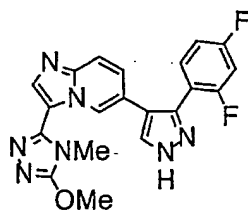


6-[3-(2,4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例84と同様の方法で、6-[3-(2,4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例401化合物) 11mgから、標題化合物3mgを白色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例563



6-[3-(2,4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

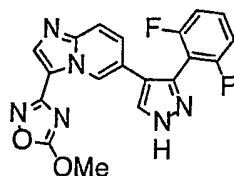
実施例84と同様の方法で、6-[3-(2,4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例402化合物) 24mgから、標題化合物10mgを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.56(s, 3H), 4.11(s, 3H), 7.12-7.32(m, 2H), 7.28(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.54(m, 1H), 7.70(d, J=9.2, 1H), 8.05-8.28(br, 1H), 8.15(s, 1H), 9.24(brs, 1H), 13.40(brs, 1H)

MS m/e (ESI) 430 (MH<sup>+</sup> Na adduct)

#### 実施例 564



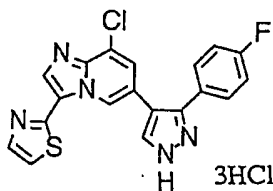
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-  
-((5-メトキシ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-  
-a]ピリジン

実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-((5-メトキシ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (実施例 403 化合物) 34mg から、標題化合物 9.3mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.25(s, 3H), 7.00(m, 2H), 7.32(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.41(m, 1H), 7.66(dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 8.31(s, 1H), 9.62(brs, 1H)

#### 実施例 565



2-{8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]  
イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-チアゾール · 3塩酸塩

実施例 68 と同様にして、実施例 404 で得られた 2-{8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-チアゾール 137mg から、標題化合物



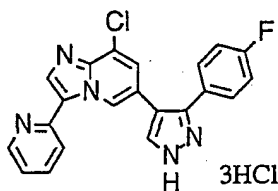
60 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.21-7.29(m, 2H), 7.48-7.57(m, 2H), 7.71-7.83(m, 3H), 8.16-8.22(m, 1H), 8.40-8.49(m, 1H), 9.47-9.52(m, 1H)

MS m/e (ESI) 396 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 566



8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・3塩酸塩

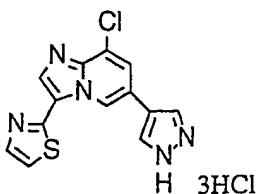
実施例 68 と同様にして、実施例 405 で得られた 8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 235 mg から、標題化合物 27 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.18-7.28(m, 2H), 7.33-7.43(m, 1H), 7.49-7.59(m, 2H), 7.89-8.14(m, 3H), 8.20-8.28(m, 1H), 8.31-8.36(m, 1H), 8.70-8.85(m, 1H), 9.86-9.93(m, 1H)

MS m/e (ESI) 390 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 567



2-[8-クロロ-6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジ

ン-3-イル]-1,3-チアゾール・3塩酸塩

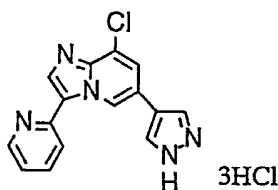
実施例68と同様にして、実施例406で得られた2-[8-クロロ-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-1,3-チアゾール171mgから、標題化合物75mg(淡黄色アモルファス)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.87-7.92(m, 1H), 8.05-8.12(m, 1H), 8.17-8.31(m, 3H), 8.56-8.64(m, 1H), 9.83(s, 1H).

MS *m/e* (ESI) 302 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例568

8-クロロ-6-(1*H*-4-ピラゾリル)-3-(2-ピリジニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・3塩酸塩

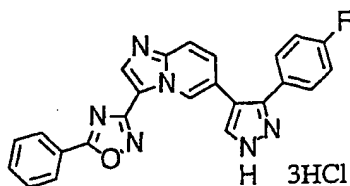
実施例68と同様にして、実施例407で得られた8-クロロ-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-3-(2-ピリジニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン87mgから、標題化合物30mg(無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.44-7.51(m, 1H), 7.99-8.08(m, 1H), 8.15(d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.24-8.32(m, 2H), 8.38(s, 1H), 8.79-8.90(m, 2H), 10.26(s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 296 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例569



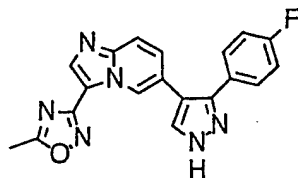
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-フェニル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩

実施例 67 と同様にして、実施例 408 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-フェニル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 18mg から、標題化合物 1.2mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.20-7.28(m, 2H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.62(d, J=9.6Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.67-7.80(m, 3H), 7.93(d, J=9.6Hz, 1H), 8.11-8.20(m, 3H), 8.61(s, 1H), 9.15(m, 1H)

実施例 570



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-メチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

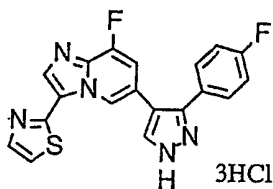
実施例 80 と同様にして、実施例 409 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-メチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 18mg から、標題化合物 23mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 2.67(s, 3H), 7.14-7.32(m, 2H), 7.42(dd,  $J=9.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.57(m, 2H), 7.81(dd,  $J=9.2, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.11-8.23(m, 1H), 8.29(s, 1H), 8.98(dd,  $J=2.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+$ )

#### 実施例 571



2 - {8-フルオロ-6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} - 1, 3-チアゾール・3塩酸塩

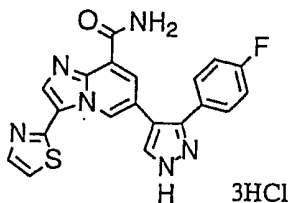
実施例 68と同様にして、実施例 410で得られた 2 - {8-フルオロ-6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} - 1, 3-チアゾール 91mg から、標題化合物 40mg (微褐色結晶) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  : 7.21-7.32(m, 2H), 7.45(brd,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.59(m, 2H), 7.74-7.84(m, 2H), 8.11-8.19(m, 1H), 8.36(s, 1H), 9.36(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 380 ( $MH^+$ )

#### 実施例 572



6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1H-4-ピラゾリル] - 3 - (2-チアゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボキシアミド

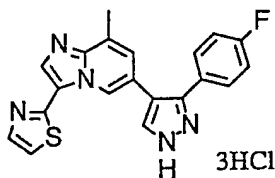
実施例 68 と同様にして、実施例 411 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -3- (2-チアゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-8-カルボニトリル 68 mg から、本条件下でシアノ基の加水分解が同時に進行し標題化合物 30 mg (淡黄色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.19-7.30(m, 2H), 7.50-7.60(m, 2H), 7.78-7.90(m, 2H), 8.11-8.30(m, 3H), 8.56(brs, 1H), 8.24(brs, 1H), 9.75(d, *J*=1.6Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 405 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 573



2- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1*H*-4-ピラゾリル] -8-メチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル} -1, 3-チアゾール・3塩酸塩

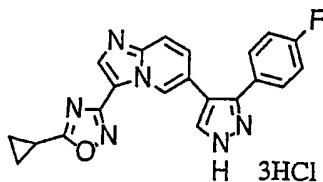
実施例 68 と同様にして、実施例 412 で得られた 2- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -8-メチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル} -1, 3-チアゾール 118 mg から、標題化合物 30 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.61(s, 3H), 7.20-7.31(m, 2H), 7.45-7.60(m, 2H), 7.70-7.93(m, 3H), 8.12-8.24(m, 1H), 8.80-8.98(m, 1H), 9.49-9.57(m, 1H)

MS *m/e* (ESI) 376 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 574



3-((5-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル)-6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン・3塩酸塩

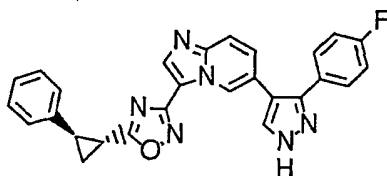
実施例68と同様にして、実施例413で得られた3-((5-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル)-6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン138 mgから、標題化合物51 mg (無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.14-1.24(m, 2H), 1.28-1.42(m, 2H), 2.40-2.64(m, 1H), 7.16-7.28(m, 2H), 7.44-7.56(m, 2H), 7.60-7.70(m, 1H), 7.88-7.96(m, 1H), 8.13(s, 1H), 8.48-8.59(m, 1H), 9.03(s, 1H)

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>)

実施例575



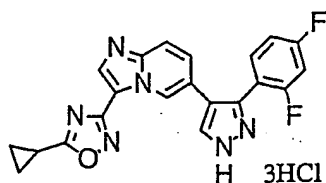
6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル〕-3-〔5-(2-フェニルシクロプロピル)-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル〕-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

実施例80と同様にして、実施例414で得られた6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル〕-3-〔5-(2-フェニルシクロプロピル)-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル〕-イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン107 mgから、標題化合物45 mg (無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.71-1.79(m, 1H), 1.90-1.97(m, 1H), 2.50-2.56(m, 1H), 2.78-2.86(m, 1H), 7.02-7.11(m, 2H), 7.15-7.37(m, 6H), 7.42-7.50(m, 2H), 7.68(d, J=9.2Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.35(s, 1H), 9.13-9.17(m, 1H)

# 実施例 576



3-(5-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン・3塩酸塩

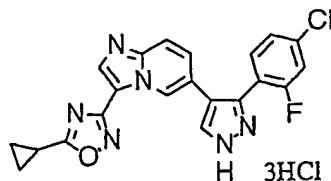
実施例 68 と同様にして、実施例 415 で得られた 3-(5-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン 2.07 mg から、標題化合物 90 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.14-1.22(m, 2H), 1.30-1.38(m, 2H), 2.40-2.49(m, 1H), 7.23(ddd, J=8.4, 8.4, 2.4Hz, 1H), 7.34(ddd, J=10.0, 10.0, 2.4Hz, 1H), 7.60(ddd, J=8.4, 6.4, 6.4Hz, 1H), 7.81(brd, J=9.6Hz, 1H), 7.94(d, J=9.6Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.92(s, 1H)

MS m/e (ESI) 405 (MH<sup>+</sup>)

# 実施例 577



6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン・3塩酸塩

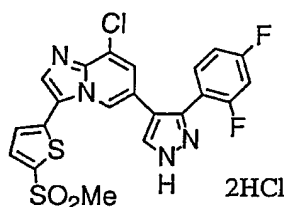
実施例 68 と同様にして、実施例 416 で得られた 6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン 317 mg から、標題化合物 115 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.12-1.46(m, 4H), 2.38-2.62(m, 1H), 7.43(dd, *J*=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.52(dd, *J*=10.4, 2.0Hz, 1H), 7.57(dd, *J*=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.75-7.90(m, 1H), 7.95(brd, *J*=9.2Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.51-8.64(m, 1H), 8.93(brs, 1H)

MS *m/e* (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>)

実施例 578



8-クロロ-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルフォニル)-2-チエニル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン・2塩酸塩

実施例 68 と同様にして、実施例 418 で得られた 8-クロロ-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルフォニル)-2-チエニル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン 178 mg から、標題化合物 82 mg (無色結晶) を得た。<sup>1</sup>H-NMR は、塩フリー体のものを記載した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

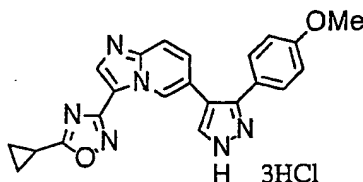
δ: 3.24(s, 3H), 6.92-6.99(m, 1H), 7.00-7.07(m, 2H), 7.38(d, *J*=1.2Hz, 1H), 7.46(ddd, *J*=8.4,



6.4, 6.4Hz, 1H), 7.70(d, J=4.0Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.13(d, J=1.2Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 491 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 579



3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-[3-(4-メトキシフェニル) -1H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3塩酸塩

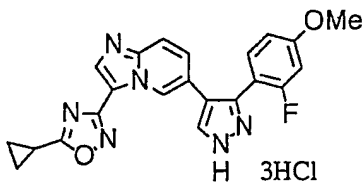
実施例 68 と同様にして、実施例 419 で得られた 3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-[3-(4-メトキシフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 140 mg から、標題化合物 80 mg (無色結晶) を得た。<sup>1</sup>H-NMR は、塩フリー体のものを記載した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.22-1.38(m, 4H), 2.23-2.32(m, 1H), 3.83(s, 3H), 6.88-6.95(m, 2H), 7.24(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.35-7.41(m, 2H), 7.65(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 8.32(s, 1H), 9.16-9.22(m, 1H)

MS m/e (ESI) 399 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 580



3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-

[3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ  
[1, 2-*a*]ピリジン・3塩酸塩

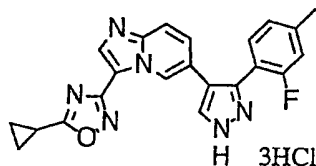
実施例68と同様にして、実施例420で得られた3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン130mgから、標題化合物25mg(無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.12-1.23(m, 2H), 1.30-1.40(m, 2H), 2.48-2.63(m, 1H), 3.83(s, 3H), 6.88-6.96(m, 2H), 7.42(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.78-7.83(m, 2H), 8.24-8.32(m, 1H), 8.54-8.72(m, 1H), 8.98-9.04(m, 1H)

MS m/e (ESI) 417 (MH<sup>+</sup>)

実施例581



3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-6-  
[3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダ  
ゾ[1, 2-*a*]ピリジン・3塩酸塩

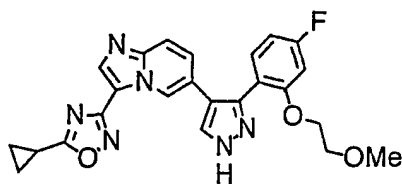
実施例68と同様にして、実施例421で得られた3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン139mgから、標題化合物60mg(無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.12-1.23(m, 2H), 1.27-1.40(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.35-2.55(m, 1H), 7.15(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.24-7.32(m, 1H), 7.44-7.54(m, 1H), 7.64-7.75(m, 1H), 7.92(d, J=9.6Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.55(s, 1H), 9.06(s, 1H)

MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 582



3HCl

3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-  
{3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ) フェニル] -1H-4-ピ  
ラゾリル} -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩

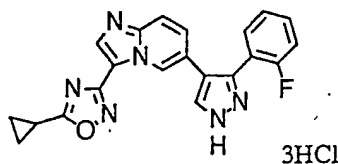
実施例 68と同様にして、実施例 422で得られた 3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6- {3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ) フェニル] -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル} -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 95mg から、標題化合物 15mg (無色結晶) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR は、塩フリー体のものを記載した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.21-1.38(m, 4H), 2.21-2.32(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.76-3.81(m, 2H), 4.25-4.30(m, 2H),  
 6.58(ddd, J=8.4, 8.4, 2.4Hz, 1H), 6.76(dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 7.17(dd, J=8.4, 6.4Hz, 1H),  
 7.27(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.67(d, J=9.2Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 8.33(s, 1H), 9.18(brs, 1H)

MS m/e (ESI) 461 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 583



3HCl

3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-  
[3-(2-フルオロフェニル) -1H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-  
a] ピリジン・3 塩酸塩

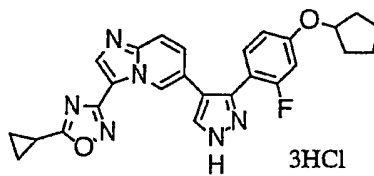
実施例 68 と同様にして、実施例 423 で得られた 3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン 248 mg から、標題化合物 120 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.10-1.22(m, 2H), 1.25-1.38(m, 2H), 2.27-2.45(m, 1H), 7.21-7.28(m, 1H), 7.30(ddd, *J*=7.2, 7.2, 1.2Hz, 1H), 7.44-7.58(m, 2H), 7.75(dd, *J*=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.92(d, *J*=9.6Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.93(d, *J*=0.8Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 584



6-[3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン・3塩酸塩

実施例 68 と同様にして、実施例 424 で得られた 6-[3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン 86 mg から、標題化合物 35 mg (無色結晶) を得た。

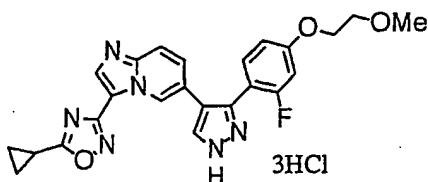
<sup>1</sup>H-NMR は、塩フリー体のものを記載した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20-1.37(m, 4H), 1.40-1.98(m, 8H), 2.23-2.32(m, 1H), 4.70-4.80(m, 1H), 6.61-6.72(m, 2H), 7.19-7.32(m, 2H), 7.66(d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 8.31(s, 1H), 9.13-9.16(m, 1H)

MS *m/e* (ESI) 471 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 585



3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-  
 {3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) フェニル] -1H-4-ピ  
 ラゾリル} -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩

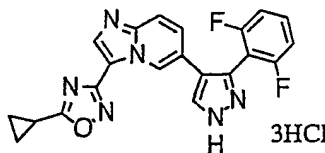
実施例 68 と同様にして、実施例 425 で得られた 3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6- {3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) フェニル] -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル} -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 7.3 mg から、標題化合物 38 mg (無色結晶) を得た。  
 <sup>1</sup>H-NMR は、塩フリー体のものを記載した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.22-1.37(m, 4H), 2.23-2.42(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.72-3.81(m, 2H), 4.08-4.17(m, 2H), 6.69-6.80(m, 2H), 7.24(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.27(d, J=8.4Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 8.31(s, 1H), 9.13-9.18(m, 1H)

MS m/e (ESI) 461 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 586



3-(5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6-  
 [3-(2, 6-ジフルオロフェニル) -1H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1,  
 2-a] ピリジン・3 塩酸塩

実施例 68 と同様にして、実施例 426 で得られた 3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6- [3-(2, 6-ジフルオロフェニル

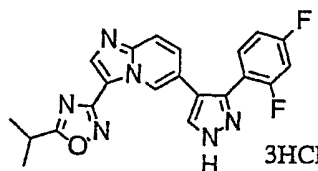
ル) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] - イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン  
211mg から、標題化合物 105mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.17-1.23(m, 2H), 1.30-1.37(m, 2H), 2.38-2.48(m, 1H), 7.18-7.29(m, 2H), 7.54-7.64(m, 1H), 7.71-7.79(m, 1H), 7.89(d, *J*=9.2, 1H), 8.35-8.46(m, 2H), 8.89(s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 405 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 587



6 - [3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] - 3 - (5 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン・3 塩酸塩

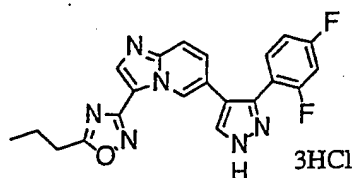
実施例 68 と同様にして、実施例 427 で得られた 6 - [3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] - 3 - (5 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン 128mg から、標題化合物 60mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.39(d, *J*=6.8Hz, 6H), 3.37-3.43(m, 1H), 7.18-7.27(m, 1H), 7.30-7.38(m, 1H), 7.55-7.64(m, 1H), 7.74-7.88(m, 1H), 7.91-8.00(m, 1H), 8.29-8.38(m, 1H), 8.53-8.66(m, 1H), 8.93-8.99(m, 1H)

MS *m/e* (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 588



6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン・3塩酸塩

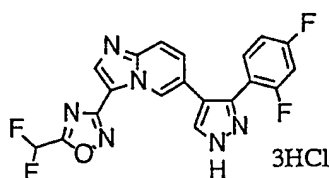
実施例68と同様にして、実施例428で得られた6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン128mgから、標題化合物54mg(無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.00(t, J=7.2Hz, 3H), 1.75-1.87(m, 2H), 3.00(t, J=7.2Hz, 2H), 7.19-7.28(m, 1H), 7.29-7.40(m, 1H), 7.55-7.65(m, 1H), 7.82(d, J=9.2Hz, 1H), 7.95(d, J=9.2Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.95(s, 1H)

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>)

実施例589



6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-ジフルオロメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン・3塩酸塩

実施例68と同様にして、実施例429で得られた6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-ジフルオロメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピ

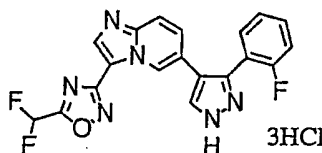
リジン 105 mg から、標題化合物 50 mg (無色アモルファス) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 7.17-7.28(m, 1H), 7.28-7.38(m, 1H), 7.57(t,  $J=51.6\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.64(m, 1H), 7.70-7.78(m, 1H), 7.93(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.34(s, 1H), 8.49-8.55(m, 1H), 8.85(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 415 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 590



3-(5-ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-  
-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1,2-  
a]ピリジン・3塩酸塩

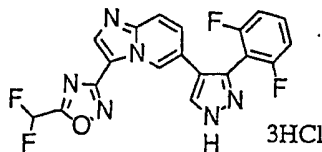
実施例 68 と同様にして、実施例 430 で得られた 3-(5-ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン 132 mg から、標題化合物 69 mg (無色アモルファス) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 7.22-7.38(m, 2H), 7.48-7.60(m, 2H), 7.57(t,  $J=52.4\text{Hz}$ , 1H), 7.78(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.96(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.32(s, 1H), 8.66(m, 1H), 8.91(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 397 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 591



6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-  
ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,



2-a] ピリジン・3塩酸塩

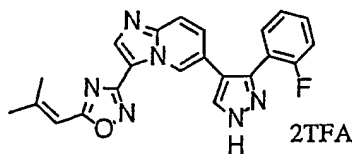
実施例431で得られた、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(5-ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン105mgから、実施例68と同様の反応を行うと、反応液をアルカリ性にした際、塩フリー体の結晶が生成し抽出の操作が不要だった。この結晶から実施例68と同様に塩形成を行い、標題化合物33mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.20-7.32(m, 2H), 7.56(t, J=51.6Hz, 1H), 7.56-7.65(m, 1H), 7.70-7.82(m, 1H), 7.88-7.96(m, 1H), 8.43(s, 1H), 8.44-8.53(m, 1H), 8.84(s, 1H)

MS m/e (ESI) 415 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例592



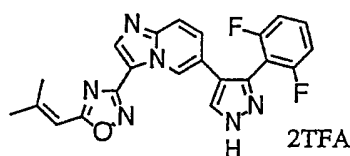
6-[3-(2-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-[5-(2-メチルプロベニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2トリフルオロ酢酸塩

6-ブロモ-3-[5-(2-メチルプロベニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例262化合物）32mg（0.10mmol）、3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例197化合物）135mg（0.30mmol）、テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム12mgの2*N*炭酸ナトリウム水溶液0.45mLおよび1,2-ジメトキシエタン2.2mL溶液を80℃で5時間加熱した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2mLを加え、酢酸エチルで抽出し、有機層をメンブランフィルターでろ過後、溶媒を留去した。残渣にテトラヒドロフラン1mL、メタノール1mLおよび5*N*塩酸1mLを加え室温で終夜放置し

た。5 N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、有機層をメンブランフィルターでろ過後、溶媒を留去した。残渣にジメチルスルホキシド 2.1 mL とトリフルオロ酢酸 2 滴を加え溶解後、高速液体クロマトグラフィー (WAKO PAK ODSカラム、溶媒：水／アセトニトリル／0.1%トリフルオロ酢酸) で精製し、標題化合物 12 mg を得た。

MS m/e(ESI) 401 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 593

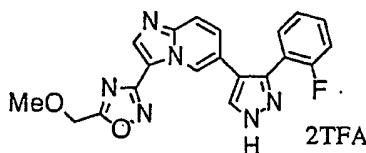


6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(2-メチルプロベニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 592 と同様にして、6-ブロモ-3-[5-(2-メチルプロベニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 262 化合物) 32 mg、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 211 化合物) 140 mg より標題化合物 13 mg を得た。

MS m/e(ESI) 419 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 594

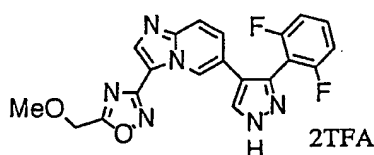


6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-メトキシメチル-1H-imidazo[1,2-a]ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 128 と同様にして、6-ブロモ-3-(5-メトキシメチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 263 化合物) 31mg、3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 197 化合物) 135mg より標題化合物 7mg を得た。

MS m/e(ESI) 391 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 595

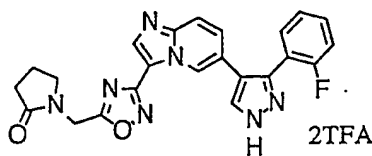


6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-メトキシメチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 128 と同様にして、6-ブロモ-3-(5-メトキシメチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 263 化合物) 31mg、3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 211 化合物) 140mg より標題化合物 9mg を得た。

MS m/e(ESI) 409 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 596

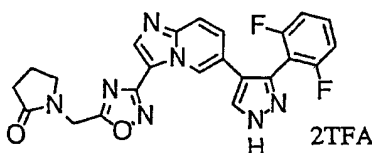


1-(3-{6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル}-5-イルメチル)ピロリジン-2-オン・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 128 と同様にして、1- [3- (6-プロモイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル] -ピロリジン-2-オン (製造例 264 化合物) 36 mg、3- (2-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 197 化合物) 135 mg より標題化合物 3 mg を得た。

MS *m/e*(ESI) 444 ( $MH^+$ )

#### 実施例 597

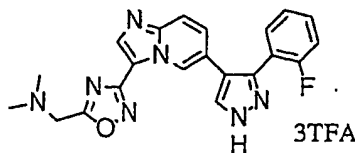


1- (3- {6- [3- (2, 6-ジフルオロフェニル) -1*H*-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル} - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) -ピロリジン-2-オン・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 128 と同様にして、1- [3- (6-プロモイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル] -ピロリジン-2-オン (製造例 264 化合物) 36 mg、3- (2, 6-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 211 化合物) 140 mg より標題化合物 9 mg を得た。

MS *m/e*(ESI) 462 ( $MH^+$ )

#### 実施例 598

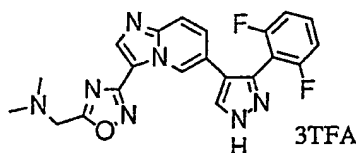


(3- {6- [3- (2-フルオロフェニル) -1*H*-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル} - [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) ジメチルアミン・3トリフルオロ酢酸塩

実施例 128 と同様にして、[3-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル]-ジメチルアミン(製造例 265 化合物) 32mg、3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例 197 化合物) 135mg より標題化合物 7mg を得た。

MS *m/e*(ESI) 404 (*MH*<sup>+</sup>)

#### 実施例 599

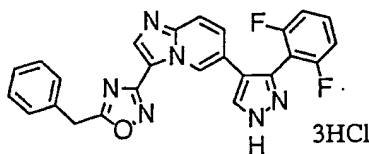


(3-{6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)ジメチルアミン・3トリフルオロ酢酸塩

実施例 128 と同様にして、[3-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル]-ジメチルアミン(製造例 265 化合物) 32mg、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例 211 化合物) 140mg より標題化合物 14mg を得た。

MS *m/e*(ESI) 422 (*MH*<sup>+</sup>)

#### 実施例 600



3-(5-ベンジル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・3塩酸塩

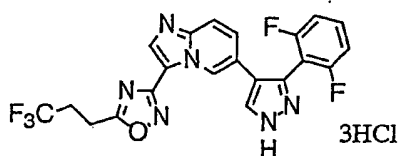
実施例 6 8 と同様にして、実施例 4 3 2 で得られた 3 - (5 - ベンジル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - [3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル] - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン 6 5 m g から、標題化合物 3 0 m g (無色結晶) を得た。<sup>1</sup>H-NMR は、塩フリー体のものを記載した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.30(s, 2H), 6.94-7.03(m, 2H), 7.23-7.43(m, 7H), 7.66(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.33(s, 1H), 9.08-9.12(m, 1H)

MS m/e (ESI) 455 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 0 1



3 - [5 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - [3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 1 H - 4 - ピラゾリル] - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン

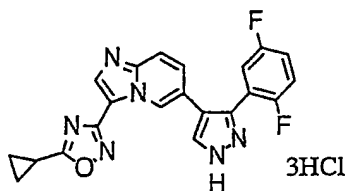
実施例 6 8 と同様にして、実施例 4 3 3 で得られた 3 - [5 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - [3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル] - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン 8 3 m g から、標題化合物 1 9 m g (無色結晶) を得た。<sup>1</sup>H-NMR は、塩フリー体のものを記載した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.70-2.83(m, 2H), 3.17-3.30(m, 2H), 6.95-7.06(m, 2H), 7.31(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.35-7.45(m, 1H), 7.68(d, J=9.2Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 8.33(s, 1H), 9.02-9.11(m, 1H)

MS m/e (ESI) 461 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 0 2



3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・3塩酸塩

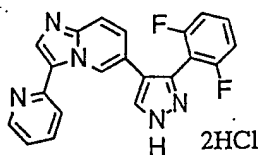
実施例68と同様にして、実施例434で得られた3-(5-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン92 mgから、標題化合物40 mg (無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.10-1.23(m, 2H), 1.26-1.38(m, 2H), 2.35-2.48(m, 1H), 7.24-7.48(m, 3H), 7.64-7.80(m, 1H), 7.84-7.96(m, 1H), 8.26-8.54(m, 2H), 8.91(brs, 1H)

MS m/e (ESI) 405 (MH<sup>+</sup>)

実施例603



6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例68と同様にして、実施例435で得られた6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン238 mgから、標題化合物40 mg (無色結晶)を得た。

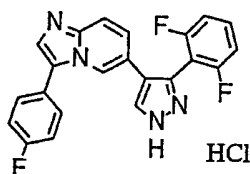
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.14-7.21(m, 2H), 7.22-7.42(m, 1H), 7.50-7.62(m, 1H), 7.83-8.12(m, 4H), 8.32-

8.50(m, 2H), 8.80-8.90(m, 1H), 9.83-9.90(m, 1H)

MS m/e (ESI) 374 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 604



6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・塩酸塩

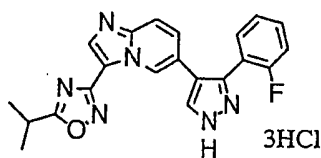
実施例 68 と同様にして、実施例 436 で得られた 6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 250 mg から、標題化合物 86 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.14-7.24(m, 2H), 7.35-7.42(m, 2H), 7.43-7.52(m, 2H), 7.53-7.63(m, 1H), 7.87-8.11(m, 3H), 8.33(d, J=3.2Hz, 1H), 8.47(d, J=2.4Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 391 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 605



6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・3塩酸塩

実施例 68 と同様にして、実施例 437 で得られた 6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(5-イソプロピル-1,



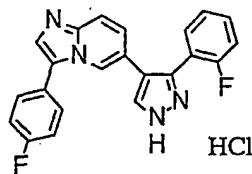
2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 203 mg から、標題化合物 115 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.39(d, J=7.2Hz, 6H), 3.36-3.45(m, 1H), 7.22-7.37(m, 2H), 7.46-7.62(m, 2H), 7.81-7.92(m, 1H), 7.96-8.04(m, 1H), 8.31(brs, 1H), 8.68-8.77(m, 1H), 9.04(brs, 1H)

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 606



3-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・塩酸塩

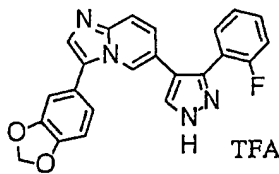
実施例 68 と同様にして、実施例 438 で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 150 mg から、標題化合物 71 mg (微黄色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.22-7.40(m, 4H), 7.42-7.58(m, 4H), 7.94-8.06(m, 2H), 8.10(brs, 1H), 8.32-8.40 (m, 2H)

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 607



3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン・トリフルオロ酢酸塩

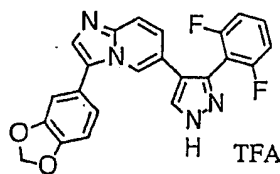
6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (製造例 271 化合物) 65mg (0.10mmol)、3, 4-メチレンジオキシフェニルボロン酸 34mg (0.20mmol)、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム 6mg の 2*N*炭酸ナトリウム水溶液 0.2mL および 1, 2-ジメトキシエタン 2mL 溶液を 85℃ で 5 時間加熱した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層をメンブランフィルターでろ過後、溶媒を留去した。残渣にジクロロメタン 1mL およびトリフルオロ酢酸 2mL を加え 40℃ で終夜放置した。トリフルオロ酢酸を少量残して溶媒を留去後、ジメチルスルホキシド 2mL を加え、メンブランフィルターでろ過した。高速液体クロマトグラフィー (WAKO PAK ODS カラム、溶媒：水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸) で精製し、標題化合物 26mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 6.14(s, 2H), 6.79(brd, *J*=8.4Hz, 1H), 6.98(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.00(brs, 1H), 7.17-7.34(m, 2H), 7.41-7.56(m, 2H), 7.79(brd, *J*=9.2Hz, 1H), 7.89(d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.00-8.14(m, 2H)

MS *m/e*(ESI) 399 (MH<sup>+</sup>)

実施例 608



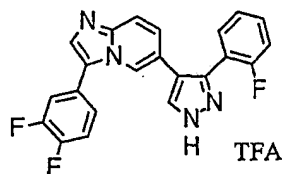
3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン・トリフル

オロ酢酸塩

実施例 607 と同様にして、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例 269 化合物) 67mg、3,4-メチレンジオキシフェニルボロン酸 34mg より標題化合物 3mg を得た。

MS *m/e*(ESI) 417 ( $MH^+$ )

## 実施例 609

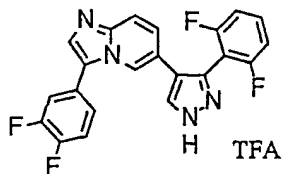


3-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・トリフルオロ酢酸塩

実施例 607 と同様にして、6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例 271 化合物) 65mg、3,4-ジフルオロフェニルボロン酸 32mg より標題化合物 7mg を得た。

MS *m/e*(ESI) 391 ( $MH^+$ )

## 実施例 610



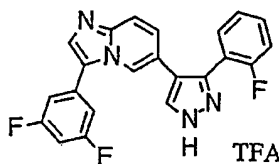
3-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・トリフルオロ酢酸塩

実施例 607 と同様にして、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル

リチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例269化合物)67mg、3,4-ジフルオロフェニルボロン酸32mgより標題化合物5mgを得た。

MS *m/e*(ESI) 409 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例611

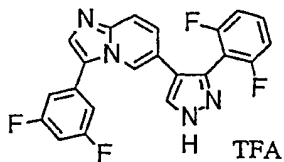


3-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・トリフルオロ酢酸塩

実施例607と同様にして、6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例271化合物)65mg、3,5-ジフルオロフェニルボロン酸32mgより標題化合物11mgを得た。

MS *m/e*(ESI) 391 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例612

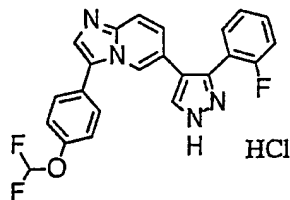


3-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・トリフルオロ酢酸塩

実施例607と同様にして、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例269化合物)67mg、3,5-ジフルオロフェニルボロン酸32mgより標題化合物3mgを得た。

MS *m/e*(ESI) 409 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 613



3-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・塩酸塩

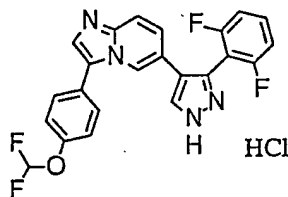
製造例 271 で得られた 6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 200 mg と製造例 272 で得られた 2-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン 126 mg を用いて実施例 420 と同様の方法でカップリング反応を行い、引き続き、実施例 68 と同様にしてトリチル基の脱保護を行い、標題化合物 95 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.18-7.60(m, 9H), 7.96-8.08(m, 2H), 8.13(brs, 1H), 8.30-8.40(m, 2H)

MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>).

## 実施例 614



3-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・塩酸塩

製造例 269 で得られた 6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 200 mg と製造例 272 で得られた 2-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-4,4,

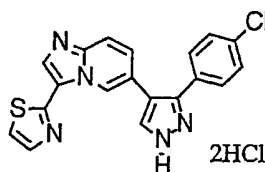
5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラン 122 mg を用いて実施例 420 と同様の方法でカップリング反応を行い、引き続き、実施例 68 と同様にしてトリチル基の脱保護を行い、標題化合物 55 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.11-7.22(m, 2H), 7.32(d, J=8.4Hz, 2H), 7.42(t, J=73.6Hz, 1H), 7.47(d, J=8.4Hz, 2H), 7.50-7.62(m, 1H), 7.98-8.12(m, 3H), 8.31(s, 1H), 8.47(brs, 1H)

MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 615



#### 6-[3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

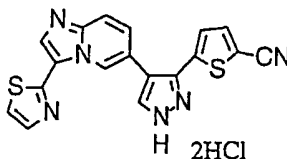
実施例 67 と同様にして、6-[3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (実施例 439 化合物) 111 mg から標題化合物 46 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.41-7.51(m, 4H), 7.82-7.92(m, 1H), 7.85(d, J=3.0Hz, 1H), 7.91(d, J=3.0Hz, 1H), 7.99(d, J=9.2Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.88(s, 1H), 9.68(s, 1H)

MS m/e (ESI) 378 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 616



5-[4-(3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-チオフエン-2-カルボニトリル・2塩酸塩

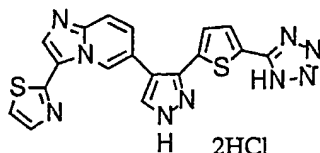
実施例68と同様にして、5-[4-(3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル]-チオフエン-2-カルボニトリル(実施例440化合物)101mgから標題化合物37mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.16(d, J=3.8Hz, 1H), 7.84(d, J=3.8Hz, 1H), 7.88(dd, J=9.1, 1.2Hz, 1H), 7.90(d, J=3.4Hz, 1H), 7.96(d, J=3.4Hz, 1H), 8.03(d, J=9.1Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.87(s, 1H), 9.79(s, 1H)

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>)

実施例617



6-{3-[5-(1H-テトラゾール-5-イル)-チオフエン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例441で得られた6-{3-[5-(1H-テトラゾール-5-イル)-チオフエン-2-イル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル}-3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン60mgをテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)の混合溶媒8.0mLに溶かし、5N塩酸3.0mLを加え、室温で3時間放置した。反応液に水を注加し、析出する結晶を濾取してジエチルエーテルにて洗浄し、標題化合物14.5mgを淡桃色結晶として得た。

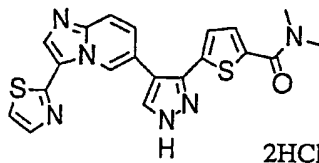
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.19(brs, 1H), 7.66(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.68(d, J=3.6Hz, 1H), 7.77(d, J=3.2Hz, 1H),

7.85(d, J=3.2Hz, 1H), 7.90(d, J=9.2Hz, 1H), 8.18(bris, 1H), 8.55(s, 1H), 9.74(s, 1H)

MS m/e (ESI) 418 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 1 8



5-[4-(3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-チオフェン-2-カルボン酸 ジメチルアミド・2塩酸塩

実施例 4 4 4 で得られた 5-[4-(3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-チオフェン-2-カルボン酸 ジメチルアミド 29 mg をテトラヒドロフラン-メタノール (1:1) の混合溶媒 8.0 mL、5 N 塩酸 3.0 mL と室温で 3 時間放置した。反応液を中和した後酢酸エチルにて抽出し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。4 N 塩化水素酢酸エチル溶液で塩酸塩とし、メタノール-酢酸エチルから再結晶して標題化合物 20 mg を無色結晶として得た。

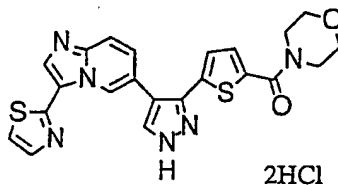
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.05(bris, 6H), 7.06(d, J=3.8Hz, 1H), 7.34(d, J=3.8Hz, 1H), 7.84(dd, J=9.4, 0.8Hz, 1H), 7.87(d, J=3.2Hz, 1H), 7.95(d, J=3.2Hz, 1H), 7.99(d, J=9.4Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.78(s, 1H), 9.78-9.79(m, 1H)

MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 1 9





モルホリン-4-イル- {5- [4- (3-チアゾール-2-イル-イミダゾ  
[1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1 H-ピラゾール-3-イル] -チオフェ  
ン-2-イル} -メタノン・2 塩酸塩

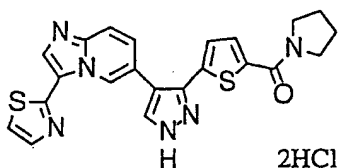
実施例 67 と同様にして、モルホリン-4-イル- {5- [4- (3-チアゾール-2-イル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル] -チオフェン-2-イル} メタノン (実施例 445 化合物) 47 mg から標題化合物 27 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.58(bris, 8H), 7.06(d, J=4.0Hz, 1H), 7.29(d, J=4.0Hz, 1H), 7.80(d, J=9.0Hz, 1H), 7.86(d, J=3.4Hz, 1H), 7.94(d, J=3.4Hz, 1H), 7.97(d, J=9.0Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.74(s, 1H), 9.78(s, 1H)

MS m/e (ESI) 463 (MH<sup>+</sup>)

実施例 620



ピロリジン-1-イル- {5- [4- (3-チアゾール-2-イル-イミダゾ  
[1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1 H-ピラゾール-3-イル] -チオフェ  
ン-2-イル} メタノン・2 塩酸塩

実施例 68 と同様にして、ピロリジン-1-イル- {5- [4- (3-チアゾール-2-イル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル] -チオフェン-2-イル} メタノン (実施例 446 化合物)

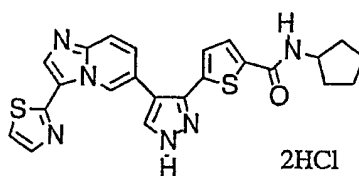
物) 46 mg から標題化合物 10 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 1.75-1.95(m, 4H), 3.35-3.70(m, 4H), 7.11(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.46(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.94(m, 2H), 7.97(d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 8.05(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.21(s, 1H), 8.89(s, 1H), 9.82(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 447 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 6 2 1



5-[4-(3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-チオフェン-2-カルボン酸 シクロペンチルアミド・2塩酸塩

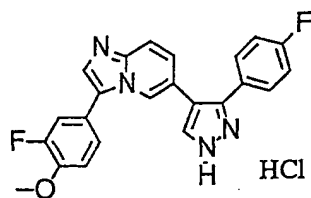
実施例 6 8 と同様にして、5-[4-(3-チアゾール-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル]-チオフェン-2-カルボン酸 シクロペンチルアミド (実施例 4 4 7 化合物) 70 mg から標題化合物 43 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 1.45-1.60(m, 4H), 1.61-1.77(m, 2H), 1.80-1.93(m, 2H), 4.10-4.21(m, 1H), 7.10(d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 7.72(d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 7.88(dd,  $J=9.3, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.91(d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.96(d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 8.03(dd,  $J=9.3, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.21(s, 1H), 8.36(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.86(s, 1H), 9.80(dd,  $J=1.5, 0.8\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 461 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 6 2 2



3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・塩酸塩

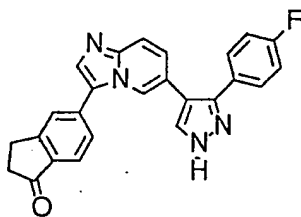
実施例79と同様な方法により、3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(実施例448化合物)142mgから標題化合物89mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.92(s, 3H), 7.18-7.25(m, 2H), 7.31(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.33-7.37(m, 1H), 7.45-7.51(m, 3H), 7.89(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.01(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.19(brs, 1H), 8.29(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 8.31(s, 1H)

MS m/e(ESI)403 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例623



5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1-インダノン

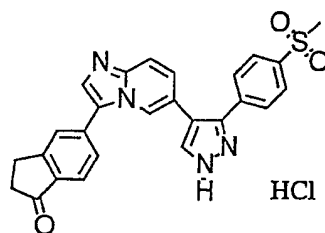
実施例80と同様にして、5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1-インダノン(実施例449化合物)110mgから標題化合物27mgを得た(淡黄色結晶、再結晶溶媒:メタノール-ジエチルエーテル)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.73-2.78(m, 2H), 3.13(dd, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 7.11-7.17(m, 2H), 7.25(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.33-7.37(m, 1H), 7.41-7.43(m, 1H), 7.48-7.53(m, 2H), 7.70(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.78(d, J=8.0Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 8.23(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

MS m/e(ESI)409(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 2 4



5-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-インダノン・塩酸塩

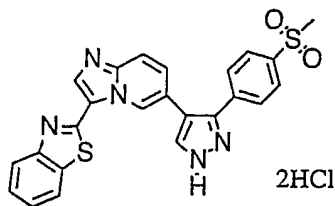
実施例 7 9 と同様な方法により、5-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-インダノン(実施例 4 5 0 化合物) 4 4 m g から標題化合物 2 7 m g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 2.66-2.71(m, 2H), 3.10-3.15(m, 2H), 3.22(s, 3H), 7.63(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.70-7.78(m, 4H), 7.784(s, 1H), 7.88-7.93(m, 2H), 7.99(d, J=9.2Hz, 1H), 8.20(brs, 1H), 8.42(s, 1H), 8.59(m, 1H)

MS m/e(ESI)469(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 2 5



2-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1*H*-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾチアゾール・2塩酸塩

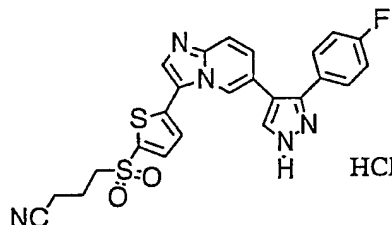
実施例79と同様な方法により、2-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル)-1,3-ベンゾチアゾール(実施例451化合物)61mgから、標題化合物33mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.00(s, 3H), 7.44(td, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 7.50(td, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.77-7.82(m, 3H), 7.87-7.92(m, 2H), 7.93(d, J=9.2Hz, 1H), 8.13(dd, J=7.2, 0.8Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.73(s, 1H), 9.86(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e(ESI)472(MH<sup>+</sup>)

実施例626



4-[(5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル}-2-チエニル)スルホニル]ブタンニトリル・塩酸塩

実施例68と同様な方法により、4-[(5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル}-2-チエニル)スルホニル]ブタンニトリル(実施例453化合物)180mgから標題化合物60mgを無色結晶として得た。

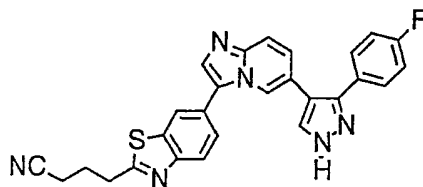
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.92-2.01(m, 2H), 2.66(t, J=7.2Hz, 2H), 3.52-3.58(m, 2H), 7.19-7.26(m, 2H), 7.46-

7.52(m, 2H), 7.63(d, J=8.8Hz, 1H), 7.63(d, J=3.6Hz, 1H), 7.89(d, J=8.8Hz, 1H), 7.91(d, J=3.6Hz, 1H), 8.14(brs, 1H), 8.40(s, 1H), 8.50(s, 1H)

MS m/e(ESI)492(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 2 7



4-(6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンニトリル

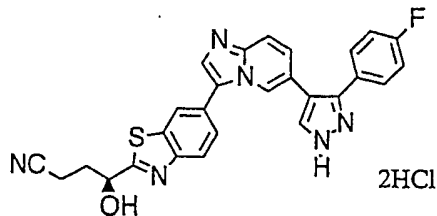
実施例 80 と同様にして、4-(6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンニトリル (実施例 454 化合物) 108 mg から標題化合物 65 mg を得た (無色結晶、再結晶溶媒：酢酸エチル)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.33(tt, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 2.59(t, J=7.2Hz, 2H), 3.32(t, J=7.2Hz, 2H), 7.11-7.18(m, 2H), 7.22(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.41(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.46-7.51(m, 2H), 7.69(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.79(d, J=1.6Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e(ESI)479(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 2 8



(4S)-4-(6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-ヒドロキブタンニトリル・2塩酸塩

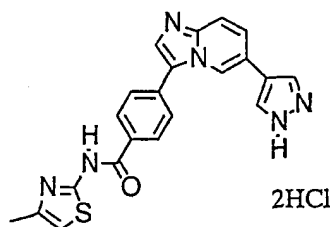
実施例68と同様の方法により、(4S)-4-(6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-ヒドロキブタンニトリル(実施例455化合物)65mgから標題化合物27mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.04-2.14(m, 1H), 2.25-2.35(m, 1H), 2.63-2.77(m, 2H), 5.03-5.09(m, 1H), 7.17-7.26(m, 2H), 7.48-7.55(m, 2H), 7.67(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.81-7.88(m, 1H), 8.00-8.04(m, 1H), 8.07(d, 8.4Hz), 8.18(brs, 1H), 8.38(d, J=2.0Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.46(m, 1H)

MS m/e(ESI)495(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例629



N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

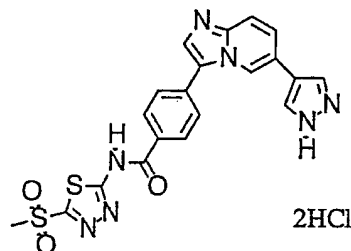
実施例68と同様の方法により、N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例456化合物)43mgから、標題化合物31mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 2.34(d, J=1.2Hz, 3H), 6.88(m, 1H), 7.96-8.00(m, 2H), 8.09(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.28-8.37(m, 5H), 8.50(s, 1H), 8.90(m, 1H)

MS m/e(ESI)401(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 6 3 0



N1 - [5 - (メチルスルホニル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 4 - [6 - (1 H - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド・2 塩酸塩

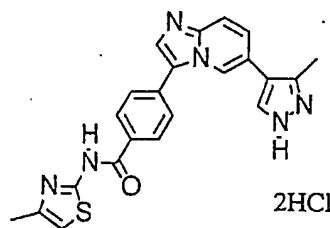
実施例 6 8 と同様の方法により、N1 - [5 - (メチルスルホニル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 4 - [6 - (1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド (実施例 4 5 7 化合物) 50 mg から、標題化合物 25 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.61(s, 3H), 7.99-8.07(m, 3H), 8.14-8.20(m, 1H), 8.35-8.35(m, 2H), 8.38-8.43(m, 3H), 8.89(m, 1H)

MS m/e(ESI)466(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 6 3 1





N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

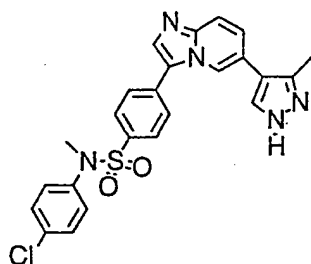
実施例68と同様の方法により、N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例460化合物)40mgから、標題化合物24mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.31(d, J=1.2Hz, 3H), 2.39(s, 3H), 6.85(s, 1H), 7.96-8.05(m, 2H), 8.05(s, 1H), 8.10(dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 8.19(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 8.29-8.34(m, 2H), 8.54(s, 1H), 8.67(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e(ESI)415(MH<sup>+</sup>)

実施例632



N1-(4-クロロフェニル)-N1-メチル-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-ベンゼンスルホンアミド

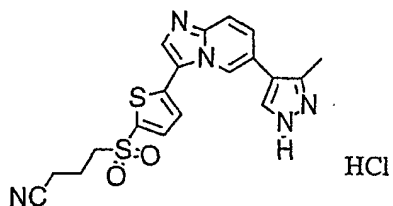
実施例80と同様の方法により、N1-(4-クロロフェニル)-N1-メチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-ベンゼンスルホンアミド(実施例461化合物)43mgから、標題化合物20mgを無色結晶として得た(再結晶溶媒:酢酸エチル)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.43(s, 3H), 3.23(s, 3H), 7.09-7.14(m, 2H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.35(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.69-7.72(m, 4H), 7.75(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.33(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

MS m/e(ESI)478(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 6 3 3



4-((5-[[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-チエニル]スルホニル)ブタンニトリル・塩酸塩

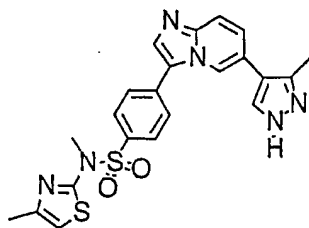
実施例 6 8 と同様の方法により、4-((5-[[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-チエニル]スルホニル)ブタンニトリル(実施例 4 6 3 化合物) 1 4 0 m g から標題化合物 5 1 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 1.95-2.02(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.66(t, J=7.2Hz, 2H), 3.57-3.63(m, 2H), 7.89(d, J=4.0Hz, 1H), 8.02(d, J=4.0Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.05(d, J=10Hz, 1H), 8.09-8.14(m, 1H), 8.57(s, 1H), 8.68(m, 1H)

MS m/e(ESI)412(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 6 3 4



*N*1-メチル-*N*1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-[6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-1-ベンゼンスルホンアミド

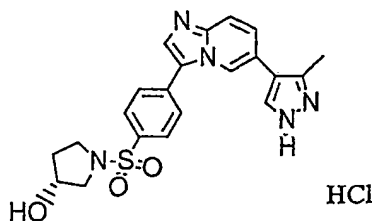
実施例80と同様の方法により、*N*1-メチル-*N*1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-1-ベンゼンスルホンアミド(実施例464化合物)110mgから、標題化合物39mgを無色結晶として得た(再結晶溶媒:酢酸エチル)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.29(d, J=1.2Hz, 3H), 2.42(s, 3H), 3.48(s, 3H), 6.56(d, J=1.2Hz, 1H), 7.34(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.69-7.77(m, 3H), 7.80(s, 1H), 7.95-7.98(m, 2H), 8.33(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

MS m/e(ESI)465(MH<sup>+</sup>)

実施例635



(3*R*)-1-({4-[6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]フェニル}スルホニル)テトラヒドロ-1*H*-3-ピロール・塩酸塩

実施例68と同様の方法により、(3*R*)-1-({4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]フェニル}スルホニル)テトラヒドロ-1*H*-3-ピロール(実施例465化合物)70mgから、標題化合物38mgを無色固体として得た。

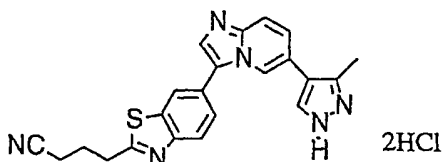
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.61-1.71(m, 1H), 1.71-1.83(m, 1H), 2.36(s, 3H), 3.06-3.12(m, 1H), 3.22-3.40(m, 3H),

4.15-4.21(m, 1H), 7.99-8.40(m, 5H), 8.07(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.13(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.63(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e(ESI)424(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 6 3 6



4- {6- {6- [3-メチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル} ブタンニトリル

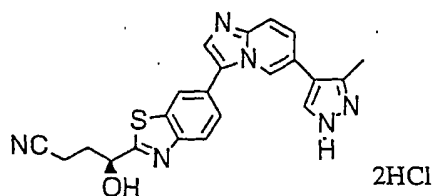
実施例 6 8 と同様の方法により、4- {6- {6- [3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル} ブタンニトリル (実施例 4 6 6 化合物) 70mg から、標題化合物 43mg を無色結晶として得た (再結晶溶媒: メタノール-ジエチルエーテル)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.151(tt, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.68(t, J=7.2Hz, 2H), 3.28(t, J=7.2Hz, 2H), 7.88(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.99-8.05(m, 1H), 8.08(dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 8.16(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 8.19(d, J=8.4Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.56(d, J=1.6Hz, 1H), 8.66(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

MS m/e(ESI)399(MH<sup>+</sup>)

### 実施例 6 3 7



(4S)-4-ヒドロキシ-4- {6- [6- (3-メチル-1H-4-ピラゾリル]

ル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル} ブタンニトリル

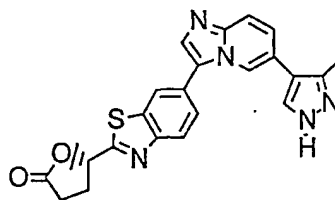
実施例 5 1 と同様の方法により、(4 S) -4- {6- [6- (3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル} -4-ヒドロキブタンニトリル (実施例 4 6 7 化合物) 8 0 m g から、標題化合物 5 2 m g を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.03-2.14(m, 1H), 2.25-2.35(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.65-2.76(m, 2H), 5.06(dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 8.04(brs, 1H), 8.11(dd, J=9.6, 0.4Hz, 1H), 8.19(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.61(d, J=1.6Hz, 1H), 8.69(dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H)

MS m/e(ESI)415(MH<sup>+</sup>)

実施例 6 3 8



(5 S) -5- {6- [6- (3-メチル-1 H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル} テトラヒドロ-2-フラノン

実施例 8 0 と同様の方法により、(5 S) -5- {6- [6- (3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル} テトラヒドロ-2-フラノン (実施例 4 6 8 化合物) 3 0 m g から、標題化合物 8 m g を無色固体として得た。

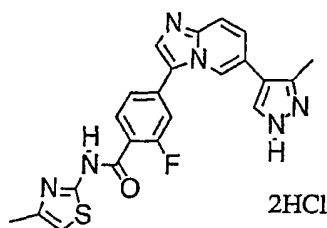
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.39(s, 3H), 2.64-2.85(m, 4H), 6.01-6.08(m, 1H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.73(d, J=9.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.90(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 8.09(m, 1H), 8.18(d, J=8.4Hz, 1H), 8.51-

8.60(m, 2H)

MS m/e(ESI)416(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 639



N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

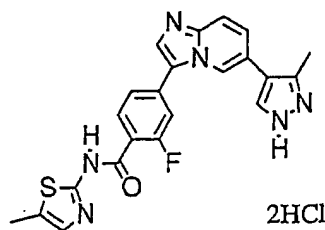
2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]安息香酸(実施例470化合物) 58mg、2-アミノ-4-メチル-1,3-チアゾール13mgをベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート49mg、トリエチルアミン17μLとジクロロメタン2mL中で12時間反応させた。反応液をNHシリカゲルカラムで精製して、N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド59mgを無色結晶として得た。これを実施例68と同様の方法で、トリチル基を脱保護し、標題化合物42mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.32(d, J=1.2Hz, 3H), 2.43(s, 3H), 6.89(d, J=1.2Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.92(dd, J=11.2, 1.2Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.13(dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 8.21(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.72(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

MS m/e(ESI)433(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 640



N1-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

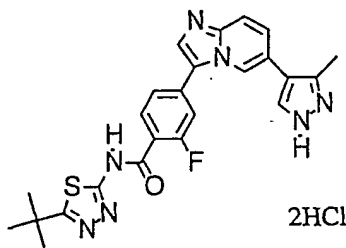
実施例 639 と同様にして、実施例 470 化合物 58mg と 2-アミノ-5-メチル-1,3-チアゾール 13mg から標題化合物 31mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.40(d, J=1.2Hz, 3H), 2.42(s, 3H), 7.25(d, J=1.2HZ, 1H), 7.80(d, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.91(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 7.98(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.12(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.20(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 8.70(m, 1H)

MS m/e(ESI)433(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 641



N1-[5-(t-ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

実施例 639 と同様にして、実施例 470 化合物 58mg と 2-アミノ-5-t-ブチル-1,3,4-チアジアゾール 18mg から標題化合物 43mg を無色結晶

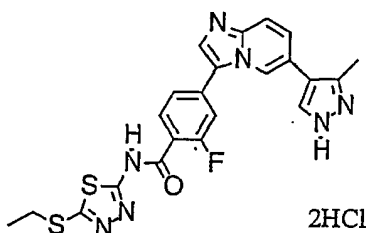
として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.45(s, 9H), 2.42(s, 3H), 7.82(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.93(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 8.01(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.063(s, 1H), 8.11(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.19(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.72(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e(ESI)476(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 4 2



N1-[5-(エチルスルファニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

実施例 6 3 9と同様にして、実施例 4 7 0化合物 28mgと2-アミノ-5-(エチルスルファニル)-1,3,4-チアジアゾール 8.2mgから標題化合物 16mgを無色結晶として得た。

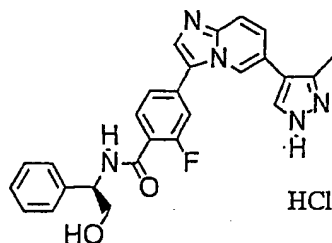
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.81(t, J=7.2Hz, 3H), 2.42(s, 3H), 3.28(q, J=7.2Hz, 2H), 7.82(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.94(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.05(brs, 1H), 8.08(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.13(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.71(dd, J=1.2, 1.2 Hz, 1H)

MS m/e(ESI)480(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 4 3



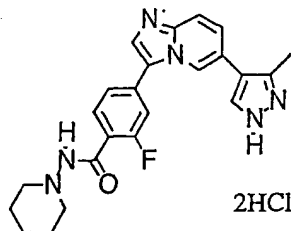


N1-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

実施例639と同様にして、実施例470化合物58mgと(R)-(-)-2-フェニルグリシノール15mgから標題化合物40mgを無色固体として得た。

MS m/e(ESI)456(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例644



N1-ピペリジノ-2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

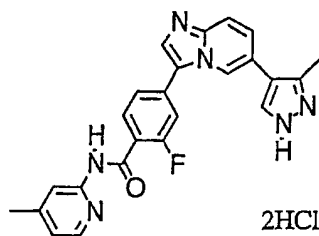
実施例639と同様にして、実施例470化合物58mgと1-アミノピペリジン11mgから標題化合物20mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.36-1.47(m, 2H), 1.63-1.71(m, 4H), 2.41(s, 3H), 2.95-3.03(m, 4H), 7.75(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.82(dd, 8.0, 8.0Hz, 1H), 7.84(dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 8.10(d, J=9.2Hz, 1H), 8.18(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.67(s, 1H), 10.09(brs, 1H)

MS m/e(ESI)419(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 6 4 5



N1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

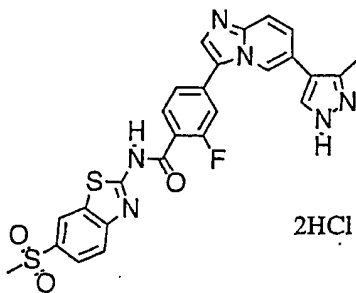
実施例 6 3 9と同様にして、実施例 4 7 0 化合物 5 8 m g と 2-アミノ-4-メチルピリジン 1 2 m g から標題化合物 1 6 m g を無色結晶として得た。ただし、アミドの形成反応を 6 0 ℃、5 時間で行なった。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 2.42(s, 3H), 7.10(d, J=4.8Hz, 1H), 7.79(dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.89(dd, J=10.8, 1.2Hz, 1H), 7.95(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 8.03-8.08(m, 2H), 8.11(d, J=9.2Hz, 1H), 8.18(d, J=9.2Hz, 1H), 8.27(d, J=4.8Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.69(m, 1H), 11.1(brs, 1H)

MS m/e(ESI)427(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 6 4 6



N1-[6-(メチルスルホニル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

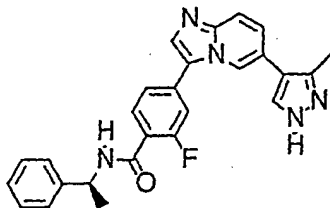
実施例 6 3 9 と同様にして、実施例 4 7 0 化合物 5 8 m g と 2-アミノ-6-(メチルスルホニル)-1, 3-ベンゾチアゾール 2 3 m g から標題化合物 3 9 m g を無色結晶として得た。ただし、アミドの形成反応を 6 0 ℃、5 時間で行なった。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.43(s, 3H), 3.29(s, 3H), 7.85(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.97(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 8.00-8.03(m, 2H), 8.07(brs, 1H), 8.08(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.11(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.18(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 8.73(dd, J=1.2, 0.8Hz, 1H), 8.74(dd, J=1.2, 1.2Hz, 1H)

MS m/e(ESI)547(MH<sup>+</sup>)

実施例 6 4 7-



N1-[ (1S)-1-フェニルエチル ]-2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド

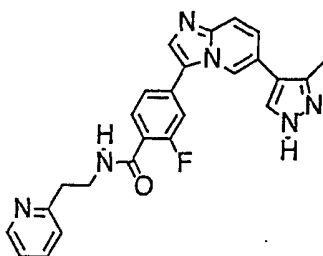
実施例 6 3 9 と同様にして、実施例 4 7 0 化合物 5 8 m g と (S) - ( - ) - 1-フェニルエチルアミン 1 2 m g から標題化合物 2 8 m g を無色結晶として得た。塩酸塩にする操作を除き、実施例 6 8 と同様にトリチル基の脱保護を行った。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.64(d, J=6.8Hz, 3H), 2.44(s, 3H), 5.34-5.43(m, 1H), 6.98-7.08(m, 1H), 7.25-7.44(m, 7H), 7.51(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.74(dd, J=8.8, 1.2Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 8.26(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.35(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

MS m/e(ESI)440(MH<sup>+</sup>)

実施例 6 4 8



N1-[2-(2-ピリジル)エチル]-2-フルオロ-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

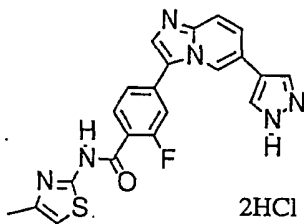
実施例 639 と同様にして実施例 470 化合物 58mg と 2-(2-アミノエチル)ピリジン 13.5mg から標題化合物 28mg を無色結晶として得た。塩酸塩にする操作を除き、実施例 68 と同様にトリチル基の脱保護を行った。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.44(s, 3H), 3.14(t, J=6.4Hz, 2H), 3.91-3.98(m, 2H), 7.19(ddd, J=7.6, 4.8, 1.2Hz, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 7.33(dd, J=12.8, 1.6Hz, 1H), 7.34(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.50(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.65(ddd, J=8.0, 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.74(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.78-7.88(m, 1H), 8.25(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.35(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 8.57-8.60(m, 1H)

MS m/e(ESI)441(MH<sup>+</sup>)

実施例 649



N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

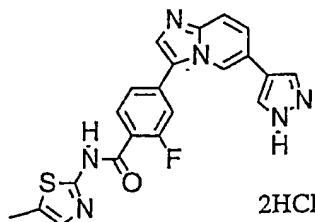
実施例 79 と同様にして、*N*1- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -2-フルオロ-4- [6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド (実施例 477 化合物) 165mg から標題化合物 122mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.32(d, *J*=1.2Hz, 3H), 6.90(d, *J*=1.2Hz, 1H), 7.78(dd, *J*=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.88(dd, *J*=10.8, 1.6Hz, 1H), 8.00(dd, *J*=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.08(d, *J*=9.6Hz, 1H), 8.28(dd, *J*=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.33(brs, 2H), 8.50(s, 1H), 8.92(s, 1H)

MS *m/e*(ESI)419(MH<sup>+</sup>)

実施例 650



*N*1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -2-フルオロ-4- [6- (1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・2塩酸塩

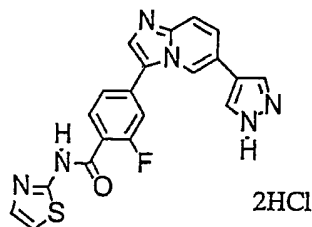
実施例 79 と同様にして、*N*1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -2-フルオロ-4- [6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド (実施例 478 化合物) 152mg から標題化合物 113mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.40(d, *J*=1.2Hz, 3H), 7.25(d, *J*=1.2Hz, 1H), 7.78(dd, *J*=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.89(dd, *J*=10.8, 1.6Hz, 1H), 7.99(dd, *J*=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.10(dd, *J*=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.31(dd, *J*=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.33(brs, 2H), 8.52(s, 1H), 8.91(dd, *J*=1.2, 0.8Hz, 1H)

MS *m/e*(ESI)419(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 6 5 1



N1-(1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-  
ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩  
酸塩

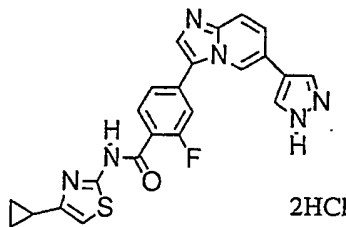
実施例 7 9 と同様にして、N1-(1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオ  
ロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]  
ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例 4 7 9 化合物) 150 mg から、標題  
化合物 98 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.36(d, J=3.6Hz, 1H), 7.59(d, J=3.6Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.90(dd,  
J=11.2, 1.6Hz, 1H), 8.00(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.08(d, J=9.2Hz, 1H), 8.25-8.36(m, 3H),  
8.51(s, 1H), 8.92(m, 1H)

MS m/e(ESI)405(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 6 5 2



N1-(4-シクロプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-  
4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]

ベンズアミド・2塩酸塩

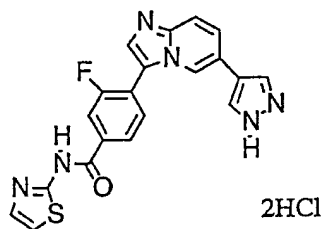
実施例 79 と同様にして、*N*1- (4-シクロプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) -2-フルオロ-4- [6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド (実施例 480 化合物) 100mg から、標題化合物 61mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 0.77-0.83(m, 2H), 0.86-0.93(m, 2H), 2.00-2.08(m, 1H), 6.92(s, 1H), 7.77(dd, *J*=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.88(dd, *J*=10.8, 1.6Hz, 1H), 7.97(dd, *J*=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.08(d, *J*=9.6Hz, 1H), 8.29(dd, *J*=9.6, 1.2Hz, 1H), 8.33(brs, 2H), 8.51(s, 1H), 8.92(s, 1H), 12.7(brs, 1H)

MS *m/e*(ESI)445(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 653



*N*1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -3-フルオロ-4- [6- (1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・2塩酸塩

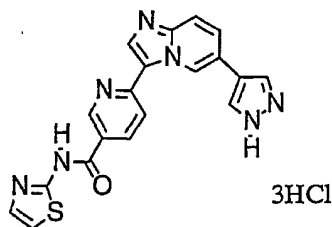
実施例 79 と同様にして、*N*1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -3-フルオロ-4- [6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド (実施例 481 化合物) 20mg から標題化合物 15mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.36(d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.62(d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.97(dd, *J*=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.10(dd, *J*=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.22(dd, *J*=8.0, 2.0Hz, 1H), 8.25(dd, *J*=10.8, 2.0Hz, 1H), 8.30-8.37(m, 3H), 8.53(s, 1H), 8.78(m, 1H)

MS m/e(ESI)405(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 6 5 4



N3-(1,3-thiazol-2-yl)-6-[6-(1H-4-pyrazolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]nicotinamide trihydrochloride

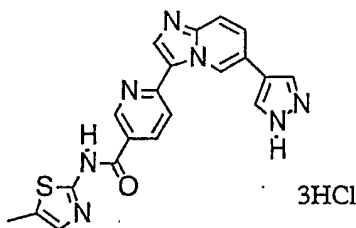
実施例 7 9 と同様にして、N3-(1,3-thiazol-2-yl)-6-[6-(1-trichloro-1H-4-pyrazolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]nicotinamide (実施例 4 8 2 化合物) 65 mg から標題化合物 41 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.35(d, J=1.6Hz, 1H), 7.62(d, J=1.6Hz, 1H), 8.08(d, J=9.6Hz, 1H), 8.21-8.35(m, 4H), 8.65(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 9.03(s, 1H), 9.48(d, J=2.0Hz, 1H), 10.4(s, 1H)

MS m/e(ESI)388(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 6 5 5



N3-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-[6-(1H-4-pyrazolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]nicotinamide trihydrochloride



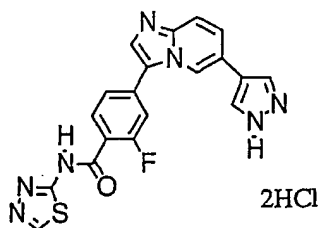
実施例 79 と同様にして、*N*3- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6- [6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ニコチン酸アミド (実施例 483 化合物) 40 mg から標題化合物 23 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.40(d, *J*=0.8Hz, 3H), 7.28(d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.09(d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.25-8.36(m, 4H), 8.63(dd, *J*=8.4, 2.0Hz, 1H), 9.05(s, 1H), 9.47(d, *J*=2.0Hz, 1H), 10.4(s, 1H)

MS *m/e*(ESI)402(MH<sup>+</sup>)

実施例 656



*N*1- (1, 3, 4-チアゾール-2-イル) -2-フルオロ-4- [6- (1-*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・2塩酸塩

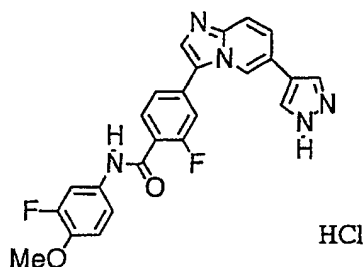
実施例 79 と同様にして、*N*1- (1, 3, 4-チアゾール-2-イル) -2-フルオロ-4- [6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド (実施例 484 化合物) 40 mg から、標題化合物 29 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.81(dd, *J*=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.92(dd, *J*=11.2, 1.6Hz, 1H), 8.04(dd, *J*=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.06(d, *J*=9.6Hz, 1H), 8.24(d, *J*=9.6Hz, 1H), 8.32(brs, 2H), 8.48(s, 1H), 8.92(s, 1H), 9.30(s, 1H), 13.3(brs, 1H)

MS *m/e*(ESI)406(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 6 5 7



*N*1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

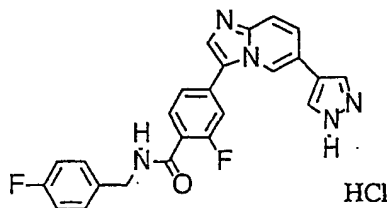
実施例 7 9 と同様にして、*N*1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例 4 8 5 化合物) 25 mg から、標題化合物 12 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.84(s, 3H), 7.20(dd, *J*=9.6, 9.6Hz, 1H), 7.46(d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.73(dd, *J*=13.6, 1.6Hz, 1H), 7.77(dd, *J*=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.88(dd, *J*=10.8, 1.6Hz, 1H), 7.93(dd, *J*=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.07(d, *J*=9.6Hz, 1H), 8.26(d, *J*=9.6Hz, 1H), 8.32(brs, 2H), 8.46(s, 1H), 8.89(d, *J*=0.4Hz, 1H), 10.6(s, 1H)

MS *m/e*(ESI)446(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 6 5 8



*N*1-(4-フルオロベンジル)-2-フルオロ-4-[6-(1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

実施例 6 8 と同様にして、*N*1-(4-フルオロベンジル)-2-フルオロ-4-

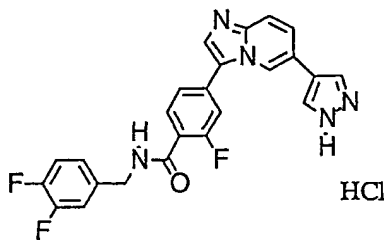
[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例486化合物)55mgから標題化合物29mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 4.50(d, J=6.0Hz, 2H), 7.17-7.23(m, 2H), 7.39-7.44(m, 2H), 7.72(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.83(dd, J=11.0, 1.8Hz, 1H), 7.90(t, J=8.0Hz, 1H), 8.08(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.30(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 8.32(brs, 2H), 8.48(s, 1H), 8.88-8.89(m, 1H), 9.04-9.09(m, 1H)

MS m/e (ESI) 430 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例659



N1-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-フルオロ-4-[6-(1*H*-4-ピラゾリル)-イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

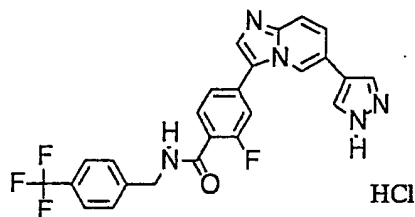
実施例68と同様にして、N1-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例487化合物)58mgから標題化合物25mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 4.67(d, J=5.6Hz, 2H), 7.19-7.25(m, 1H), 7.37-7.48(m, 2H), 7.73(dd, J=7.8, 0.8Hz, 1H), 7.84(dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 7.92(t, J=7.8Hz, 1H), 8.07(d, J=9.6Hz, 1H), 8.29(dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 8.32(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.82(d, J=1.2Hz, 1H), 9.07-9.14(m, 1H)

MS m/e (ESI) 448 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 660



N1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

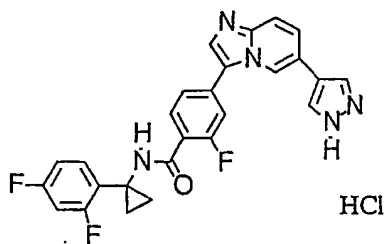
実施例 68 と同様にして、N1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド (実施例 488 化合物) 58 mg から標題化合物 24 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 4.61(d, J=6.0Hz, 2H), 7.59(d, J=7.6Hz, 2H), 7.71-7.77(m, 3H), 7.84(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 7.92(t, J=8.0Hz, 1H), 8.06(d, J=9.6Hz, 1H), 8.23-8.28(m, 1H), 8.32(brs, 2H), 8.44(s, 1H), 8.88(s, 1H), 9.13-9.19(m, 1H)

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 661



N1-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

実施例 79 と同様にして、N1-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロ

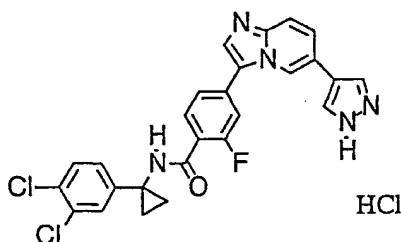
ロピル] - 2-フルオロ-4- [6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド (実施例 489 化合物) 212mg から標題化合物 128mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.22(brs, 4H), 7.02-7.08(m, 1H), 7.16-7.24(m, 1H), 7.64-7.78(m, 4H), 8.08(dd, *J*=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.28-8.34(m, 3H), 8.47(s, 1H), 8.82-8.83(m, 1H), 9.23(s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 474 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 662



N1-[1-(3, 4-ジクロロフェニル) シクロプロピル] - 2-フルオロ-4- [6- (1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・塩酸塩

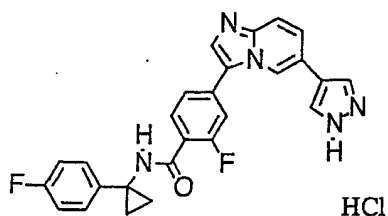
実施例 79 と同様にして、N1-[1-(3, 4-ジクロロフェニル) シクロプロピル] - 2-フルオロ-4- [6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド (実施例 490 化合物) 275mg から標題化合物 147mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.31-1.41(m, 4H), 7.23(dd, *J*=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.49(d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.58(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.73(dd, *J*=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.82-7.89(m, 2H), 8.11(dd, *J*=9.3, 1.0Hz, 1H), 8.33(dd, *J*=9.3, 1.6Hz, 1H), 8.34(s, 2H), 8.51(s, 1H), 8.87-8.89(m, 1H), 9.37(s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 507 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 663



N1-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

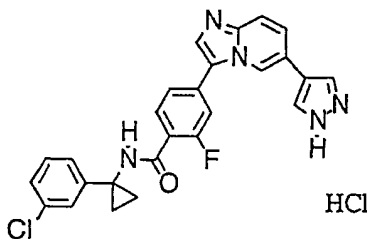
実施例 79 と同様にして、N1-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド（実施例 491 化合物）255mg から標題化合物 135mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.29(bris, 4H), 7.12-7.18(m, 2H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.72(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.80-7.88(m, 2H), 8.10(dd, J=9.5, 0.6Hz, 1H), 8.33(dd, J=9.5, 1.6Hz, 1H), 8.34(s, 2H), 8.51(s, 1H), 8.87-8.89(m, 1H), 9.29(s, 1H)

MS m/e (ESI) 472 (MH<sup>+</sup>)

実施例 664



N1-[1-(3-クロロフェニル)-シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

実施例 79 と同様にして、N1-[1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,

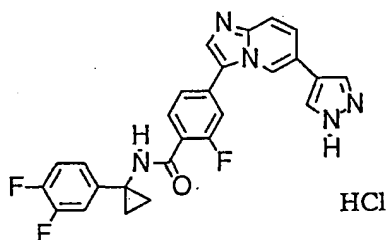
2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド (実施例 492 化合物) 278 mg から標題化合物 120 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.32-1.38(m, 4H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.30-7.33(m, 1H), 7.36(t, J=8.0Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.81-7.89(m, 2H), 8.10(dd, J=9.4, 1.0Hz, 1H), 8.32(dd, J=9.4, 1.6Hz, 1H), 8.33(s, 2H), 8.50(s, 1H), 8.87-8.89(m, 1H), 9.33(s, 1H)

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 665



N1-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

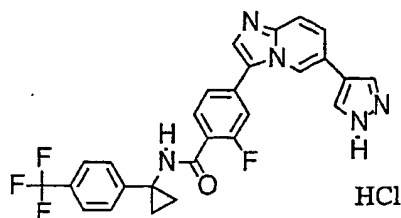
実施例 79 と同様にして、N1-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド (実施例 493 化合物) 306 mg から標題化合物 144 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.29-1.38(m, 4H), 7.10-7.15(m, 1H), 7.25-7.31(m, 1H), 7.35-7.42(m, 1H), 7.73(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.81-7.89(m, 2H), 8.11(dd, J=9.2, 0.9Hz, 1H), 8.33(dd, J=9.2, 1.5Hz, 1H), 8.34(s, 2H), 8.52(s, 1H), 8.88(dd, J=1.5, 0.9Hz, 1H), 9.34(s, 1H)

MS m/e (ESI) 474 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 666



N1-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

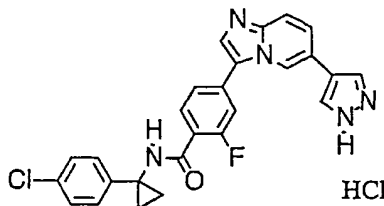
実施例 79 と同様に、N1-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド (実施例 494 化合物) 284 mg から標題化合物 151 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.37-1.46(m, 4H), 7.45(d, J=8.2Hz, 2H), 7.69(d, J=8.2Hz, 2H), 7.74(dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.85(dd, J=10.8, 1.5Hz, 1H), 7.89(t, J=7.8Hz, 1H), 8.10(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.31(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.33(s, 2H), 8.50(s, 1H), 8.88-8.89(m, 1H), 9.38(s, 1H)

MS m/e (ESI) 506 (MH<sup>+</sup>)

実施例 667



N1-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

実施例 79 と同様に、N1-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド (実施例 495 化合物) 35 mg から

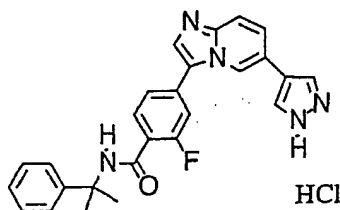


標題化合物 9 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.40-4.00(bd, 4H), 7.28(d, J=8.8Hz, 2H), 7.38(d, J=8.8Hz, 2H), 7.72(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.09(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.31(d, J=9.2Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.88(m, 1H), 9.30(s, 1H)

実施例 6 6 8



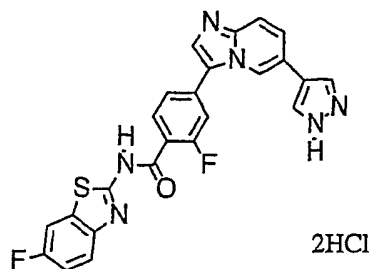
N1-(1-メチル-1-フェニルエチル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

実施例 7 9 と同様にして、N1-(1-メチル-1-フェニルエチル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド (実施例 4 9 6 化合物) 35 mg から標題化合物 9 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.64(s, 6H), 7.22(dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 7.34(dd, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 7.46(dd, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 7.70(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.77-7.81(m, 2H), 8.07(d, J=13.2Hz, 1H), 8.26-8.32(m, 3H), 8.44(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.85(s, 1H)

実施例 6 6 9



N1-(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

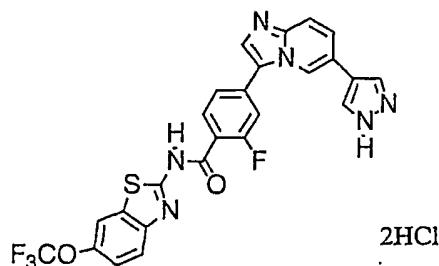
実施例 79 と同様にして、N1-(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド (実施例 497 化合物) 48mg から、標題化合物 31mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.36(ddd, J=8.8, 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.79-7.87(m, 2H), 7.93(dd, J=11.2, 1.2Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.02-8.09(m, 2H), 8.25(d, J=9.2Hz, 1H), 8.28-8.37(br. 2H), 8.48(s, 1H), 8.92(m, 1H), 13.1(brs, 1H)

MS m/e(ESI)473(MH<sup>+</sup>)

実施例 670



N1-[6-(トリフルオロメトキシ)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

実施例 79 と同様にして、N1-[6-(トリフルオロメトキシ)-1, 3-ベン

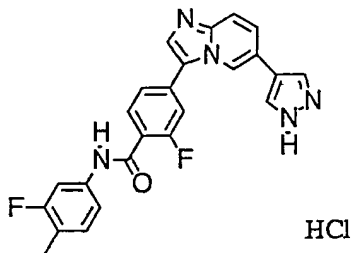
ゾチアゾール-2-イル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例498化合物)57mgから標題化合物37mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.49(ddd, J=8.8, 2.8, 0.8Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.88-7.97(m, 2H), 8.04-8.11(m, 2H), 8.22(d, J=1.6Hz, 1H), 8.29(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.33(brs, 2H), 8.53(s, 1H), 8.93(dd, J=1.2, 0.8Hz, 1H), 13.2(brs, 1H)

MS m/e(ESI)539(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例671



N1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

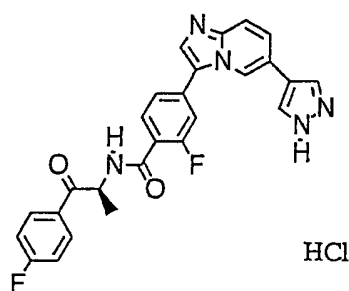
実施例79と同様にして、N1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例499化合物)65mgから、標題化合物45mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.22(d, J=1.2Hz, 3H), 7.27(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.41(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.68(dd, J=12.0, 1.6Hz, 1H), 7.78(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.88(dd, J=12.0, 1.2Hz, 1H), 7.93(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.25-8.38(m, 3H), 8.482(s, 1H), 8.89(s, 1H), 10.7(m, 1H)

MS m/e(ESI)430(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 672



N1-[(1S)-2-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

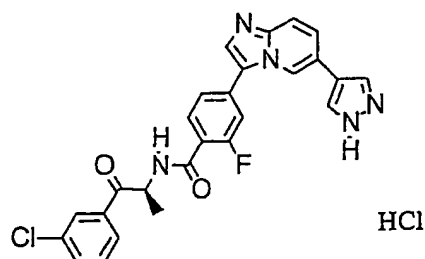
N1-[(1S)-2-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例500化合物) 270mgを1,4-ジオキサン5mLにけん濁し、4N塩化水素1,4-ジオキサン溶液を加えた。1時間放置後、ヘキサンとジエチルエーテルを加え、沈殿した固体を集め減圧乾燥した。エタノールから結晶化して、標題化合物110mgを淡灰色結晶として得た。(光学純度; 74% ee)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.41(d, J=7.2Hz, 3H), 5.49-5.58(m, 1H), 7.37-7.44(m, 2H), 7.71(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.76-7.84(m, 2H), 8.00(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08-8.18(m, 3H), 8.29(brs, 2H), 8.34(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.93-8.98(m, 1H)

MS m/e(ESI)472(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 673



N1 - [ (1S) - 2 - (3-クロロフェニル) - 1-メチル-2-オキソエチル] - 2-フルオロ-4 - [6 - (1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・塩酸塩

実施例672と同様にして、N1 - [ (1S) - 2 - (3-クロロフェニル) - 1-メチル-2-オキソエチル] - 2-フルオロ-4 - [6 - (1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド (実施例501化合物) 100mgから、標題化合物35mgを無色結晶として得た。

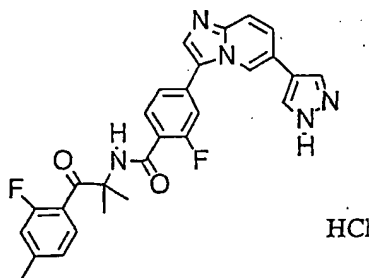
(光学純度 ; 96% ee)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.42(d, J=7.2Hz, 3H), 5.45-5.55(m, 1H), 7.61(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.72(ddd, J=8.0, 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.45-7.65(m, 3H), 7.97-8.05(m, 2H), 8.07(d, J=9.2Hz, 1H), 8.25-8.35(m, 3H), 8.46(s, 1H), 8.88(m, 1H), 9.05(d, J=6.8Hz, 1H)

MS m/e(ESI)488(MH<sup>+</sup>)

実施例674



N1 - [2 - (2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 1, 1-ジメチル-2-オキソエチル] - 2-フルオロ-4 - [6 - (1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・塩酸塩

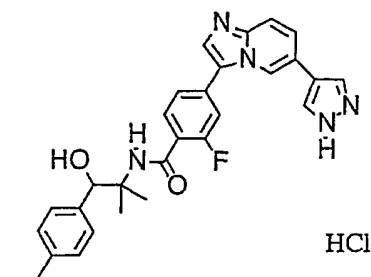
実施例 79 と同様にして、*N*1 - [2 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 1 - ジメチル - 2 - オキソエチル] - 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド (実施例 502 化合物) 250 mg から、標題化合物 151 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ : 1.59(s, 6H), 2.34(s, 3H), 7.06(d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.11(d, *J*=11.6Hz, 1H), 7.52(dd, *J*=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.60(dd, *J*=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.66(dd, *J*=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.76(dd, *J*=10.8, 1.6Hz, 1H), 8.07(d, *J*=9.6Hz, 1H), 8.25-8.35(m, 3H), 8.45(s, 1H), 8.83(s, 1H), 9.15(s, 1H)

MS *m/e*(ESI)500(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 675



*N*1 - [2 - (4 - エチルフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル] - 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 *H* - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド・塩酸塩

実施例 79 と同様にして、*N*1 - [2 - (4 - エチルフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル] - 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド (実施例 503 化合物) 61 mg から、標題化合物 31 mg を無色結晶として得た。

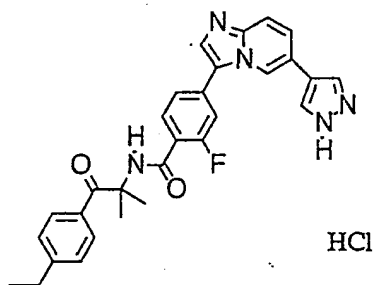
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ : 1.18(t, *J*=7.6Hz, 3H), 1.27(s, 3H), 1.41(s, 3H), 2.59(q, *J*=7.6Hz, 2H), 5.03(s, 1H), 7.15-7.20(m, 2H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.70(dd, *J*=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.76-7.87(m, 3H), 8.09(d,

$J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.28-8.37(m, 3H), 8.47(s, 1H), 8.86(s, 1H)

MS  $m/e$ (ESI)498( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 676



$N1$  - [2 - (4 - エチルフェニル) - 1, 1 - ジメチル - 2 - オキシエチル] - 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1  $H$  - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 -  $a$ ] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド・塩酸塩

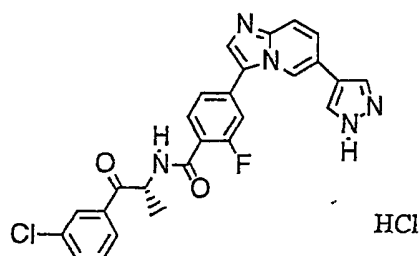
実施例 79 と同様にして、 $N1$  - [2 - (4 - エチルフェニル) - 1, 1 - ジメチル - 2 - オキシエチル] - 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - トリチル - 1  $H$  - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 -  $a$ ] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド (実施例 504 化合物) 120 mg から、標題化合物 78 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 1.19(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.60(s, 6H), 2.65(q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.55(dd,  $J=8.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66(dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.79(dd,  $J=10.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.00-8.05(m, 2H), 8.08(dd,  $J=9.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.27-8.34(m, 3H), 8.46(s, 1H), 8.83(m, 1H), 9.37(s, 1H)

MS  $m/e$ (ESI)497( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 677



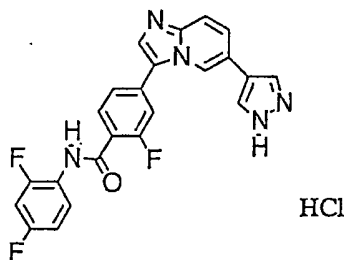
N1-[(1R)-2-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

実施例472化合物132mgと(2R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オン(製造例322化合物)51mgを実施例500と同様にして反応させ、実施例672と同様の方法でトリチル基の脱保護を行なうことにより、標題化合物90mgを無色結晶として得た。(光学純度; 95% ee)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.42(d, J=7.2Hz, 3H), 5.45-5.55(m, 1H), 7.61(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.72(ddd, J=8.0, 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.45-7.65(m, 3H), 7.97-8.05(m, 2H), 8.07(d, J=9.2Hz, 1H), 8.25-8.35(m, 3H), 8.46(s, 1H), 8.88(m, 1H), 9.05(d, J=6.8Hz, 1H)

実施例678



N1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

実施例79と同様にして、N1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例505化合物)79mgから、標題化



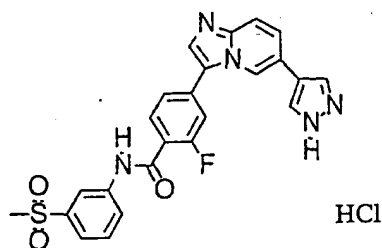
物 55 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 7.12-7.21(m, 1H), 7.37-7.46(m, 1H), 7.73-7.84(m, 2H), 7.89(d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 7.99(dd,  $J=7.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.09(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.30(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.33(s, 2H), 8.50(s, 1H), 8.90(s, 1H), 10.3(s, 1H)

MS  $m/e(\text{ESI})434(\text{MH}^+)$

製造例 679



N1-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

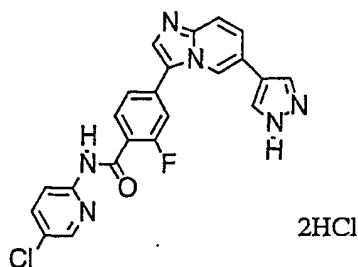
実施例 79 と同様にして、N1-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド (実施例 506 化合物) 133 mg から、標題化合物 80 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 3.24(s, 3H), 7.66-7.74(m, 2H), 7.80(dd,  $J=7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.91(dd,  $J=10.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.98(dd,  $J=7.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.02-8.07(m, 1H), 8.10(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.31(dd,  $J=9.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.34(brs, 2H), 8.44(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.92(s, 1H), 11.0(s, 1H)

MS  $m/e(\text{ESI})476(\text{MH}^+)$

実施例 680



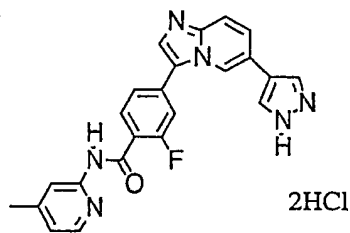
N1-(5-クロロ-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩  
 実施例79と同様にして、N1-(5-クロロ-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例507化合物)128mgから標題化合物93mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.77(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.87(dd, J=10.8, 1.2Hz, 1H), 7.95(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.02(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 8.10(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.24-8.36(m, 4H), 8.47(d, J=2.8Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.90(s, 1H), 11.2(s, 1H)

MS m/e(ESI)433(MH<sup>+</sup>)

実施例681



N1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩  
 実施例79と同様にして、N1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例508化合物)76mgから、標題化合物

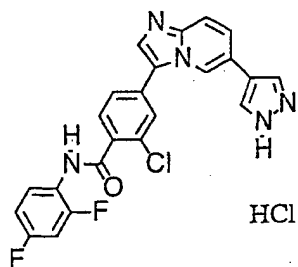
55 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 7.09(dd, J=5.2, 0.4Hz, 1H), 7.77(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.86(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 7.95(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.09(d, J=10.0Hz, 1H), 8.26(d, J=5.2Hz, 1H), 8.29(dd, J=10.0, 1.2Hz, 1H), 8.33(brs, 2H), 8.50(s, 1H), 8.90(s, 1H), 11.0(s, 1H)

MS m/e(ESI)413(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 682



N1-(2,4-ジフルオ  
ロフェニル)-2-クロロ  
-4-[6-(1H-4-

ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・塩酸塩

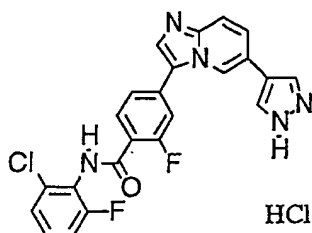
実施例 79 と同様にして、N1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド (実施例 458 化合物) 65 mg から標題化合物 26 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.13-7.21(m, 1H), 7.36-7.44(m, 1H), 7.78-7.84(m, 1H), 7.86(d, J=8.0Hz, 1H), 7.92(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.01(d, J=1.6Hz, 1H), 8.10(d, J=8.4Hz, 1H), 8.31(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 8.32(s, 2H), 8.50(s, 1H), 8.87(s, 1H), 10.5(s, 1H)

MS m/e (ESI) 450 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 683



N1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

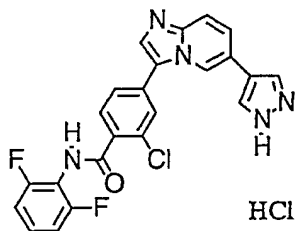
実施例 79 と同様にして、N1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド（実施例 509 化合物）17mg から標題化合物 8mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.36-7.51(m, 3H), 7.76-7.82(m, 1H), 7.90(d, J=11.2Hz, 1H), 7.86-8.02(m, 1H), 8.08(d, J=9.2Hz, 1H), 8.27-7.37(m, 3H), 8.50(s, 1H), 8.93(s, 1H), 10.32(s, 1H)

MS m/e (ESI) 450 (MH<sup>+</sup>)

実施例 684



N1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

実施例 79 と同様にして、N1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド（実施例 459 化合物）52mg から標題化合物 2

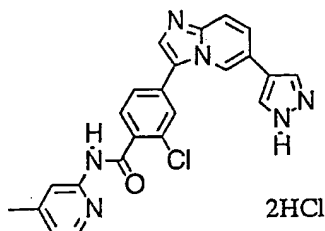
4 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.26(t, J=8.0Hz, 2H), 7.40-7.50(m, 1H), 7.85(d, J=8.0Hz, 1H), 7.94(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 8.03(d, J=1.2Hz, 1H), 8.10(dd, J=9.4, 0.6Hz, 1H), 8.30-8.36(m, 3H), 8.52(s, 1H), 8.88(s, 1H), 10.45(s, 1H)

MS m/e (ESI) 450 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 685



N1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-クロロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

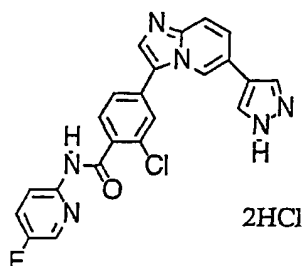
実施例 79 と同様にして、N1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-クロロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド (実施例 510 化合物) 44 mg から標題化合物 34 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.43(s, 3H), 7.15(d, J=5.0Hz, 1H), 7.87(d, J=8.0Hz, 1H), 7.92(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 8.01(d, J=1.4Hz, 1H), 8.03(brs, 1H), 8.11(d, J=9.2Hz, 1H), 8.28(d, J=5.0Hz, 1H), 8.33(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.33(s, 2H), 8.53(s, 1H), 8.87(s, 1H)

MS m/e (ESI) 429 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 686



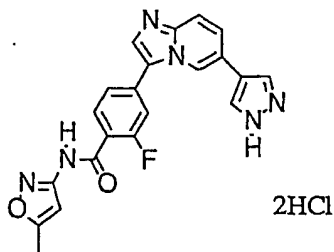
N1-(5-フルオロ-2-ピリジル)-2-クロロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩  
 実施例79と同様にして、N1-(5-フルオロ-2-ピリジル)-2-クロロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例511化合物)36mgから標題化合物30mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.82-7.88(m, 2H), 7.91(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 8.00(d, J=1.4Hz, 1H), 8.11(dd, J=9.4, 1.0Hz, 1H), 8.25-8.35(m, 4H), 8.41(d, J=3.2Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.85-8.86(m, 1H), 11.32(s, 1H)

MS m/e (ESI) 433 (MH<sup>+</sup>)

実施例687



N1-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

実施例79と同様にして、N1-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-

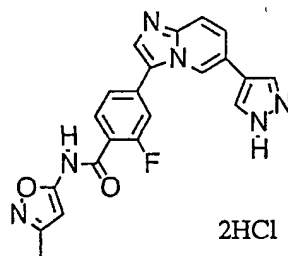
－a] ピリジン－3－イル] ベンズアミド（実施例 5 1 2 化合物） 5 2 m g から標  
題化合物 3 6 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.44(d, J=1.2Hz, 3H), 6.77(s, 1H), 7.77(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.86(dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 7.94(t, J=8.0Hz, 1H), 8.10(dd, J=9.4, 0.8Hz, 1H), 8.32(dd, J=9.4, 1.6Hz, 1H), 8.33(s, 2H), 8.53(s, 1H), 8.89-8.91(m, 1H), 11.57(s, 1H)

MS m/e (ESI) 403 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 8 8



N1－（3－メチルイソキサゾール－5－イル）－2－フルオロ－4－〔6－（1  
H－4－ピラゾリル）イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－イル〕ベンズアミド・  
2 塩酸塩

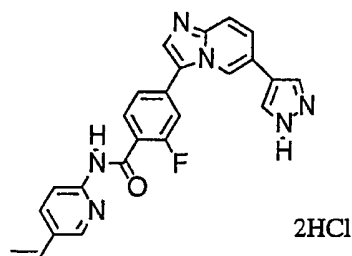
実施例 7 9 と同様にして、N1－（3－メチルイソキサゾール－5－イル）－2－  
フルオロ－4－〔6－（1－トリチル－1 H－4－ピラゾリル）イミダゾ〔1，2  
－a〕ピリジン－3－イル〕ベンズアミド（実施例 5 1 3 化合物） 4 2 m g から標  
題化合物 3 3 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.25(s, 3H), 6.37(s, 1H), 7.79(dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.91(dd, J=10.8, 1.3Hz, 1H), 7.98(t, J=7.9Hz, 1H), 8.09(d, J=9.4Hz, 1H), 8.30(dd, J=9.4, 1.2Hz, 1H), 8.33(s, 2H), 8.51(s, 1H), 8.91(s, 1H), 12.23(s, 1H)

MS m/e (ESI) 403 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 6 8 9



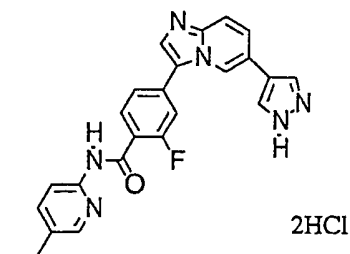
N1-(5-ビニル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩  
 実施例 79 と同様にして、N1-(5-ビニル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド (実施例 514 化合物) 106 mg から、標題化合物 81 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 5.37(d, J=11.4Hz, 1H), 5.80(d, J=17.6Hz, 1H), 6.70(dd, J=17.6, 11.4Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.87(dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 7.97(t, J=8.0Hz, 1H), 8.09(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.12(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 8.22(d, J=9.0Hz, 1H), 8.34(s, 2H), 8.35(dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 8.48(d, J=2.0Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.90-8.92(m, 1H), 11.16(s, 1H)

MS m/e (ESI) 425 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 690



N1-(5-エチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩  
 実施例 79 と同様にして、N1-(5-エチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリ



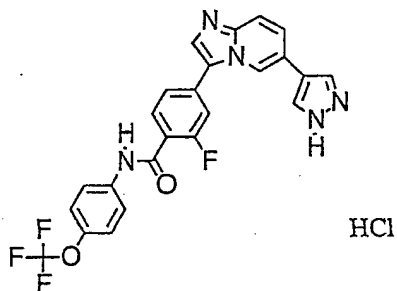
ジン-3-イル] ベンズアミド (実施例 515 化合物) 99 mg から、標題化合物 60 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 1.22(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.65(q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.78(dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.85(dd,  $J=8.6, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.87(dd,  $J=10.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.98(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.12(d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 8.14(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.29(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.34(s, 2H), 8.34(dd,  $J=9.3, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 8.55(s, 1H), 8.90-8.92(m, 1H), 11.16(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 407 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 691

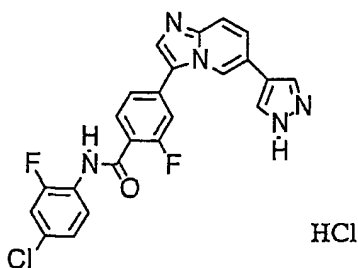


$N1$  - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1  $H$  - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 -  $a$ ] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド・塩酸塩

実施例 79 と同様にして、 $N1$  - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - トリチル - 1  $H$  - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 -  $a$ ] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド (実施例 516 化合物) 58 mg から標題化合物 10 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 482 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 692



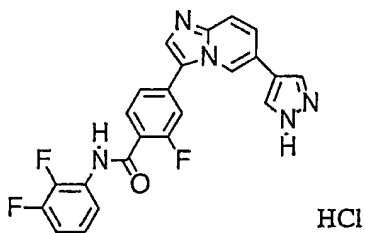
N1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

実施例 79 と同様にして、N1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-ベンズアミド(実施例 517 化合物) 30 mg から標題化合物 10 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.37(d, J=8.4Hz, 1H), 7.59(dd, J=13.2, 1.6Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.85-7.90(m, 2H), 7.98(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.08(d, J=9.2Hz, 1H), 8.30(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.33(bd, 2H), 8.50(s, 1H), 8.90(s, 1H), 10.4(s, 1H)

実施例 693



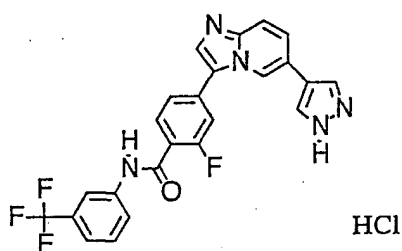
N1-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

実施例 79 と同様にして、N1-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例 518 化合物) 35 mg から標題化合物

12 mg を得た。

MS m/e(ESI)434(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 694



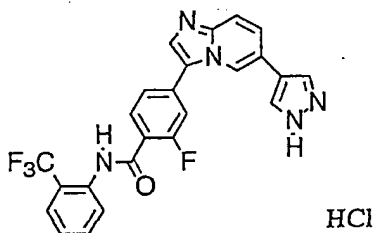
N1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・

#### 塩酸塩

実施例 79 と同様にして、N1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド (実施例 519 化合物) 41 mg から標題化合物 15 mg を得た。

MS m/e(ESI)466(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 695



N1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・

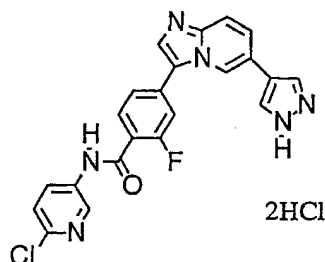
#### 塩酸塩

実施例 79 と同様にして、N1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-

フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例520化合物)35mgから標題化合物9mgを得た。

MS m/e(ESI)466(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例696



N1-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

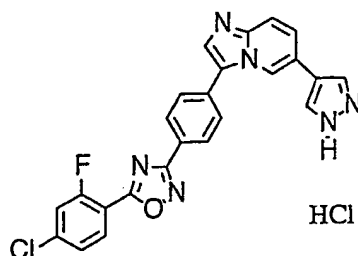
実施例79と同様にして、N1-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド(実施例521化合物)35mgから標題化合物9mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.55(d, J=8.8Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.90(d, J=10.8Hz, 1H), 7.97(dd, J=8.0, 7.2Hz, 1H), 8.08(d, J=9.6Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.29-8.32(m, 2H), 8.51(s, 1H), 8.78(d, J=2.8Hz, 1H), 8.89(d, J=2.4Hz, 1H), 11.0(s, 1H)

MS m/e(ESI)433(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例697



5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール・塩酸塩

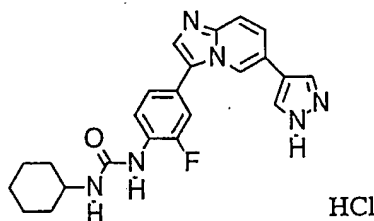
実施例79と同様にして、5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール(実施例522化合物)35mgから標題化合物9mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 7.47-7.51(m, 2H), 7.63-7.75(m, 3H), 7.81(br, 1H), 7.87(d, J=8.4Hz, 2H), 7.99(br, 2H), 8.28(dd, J=8.4, 8.0Hz, 1H), 8.39(d, J=8.4Hz, 2H), 8.67(br, 1H)

MS m/e(ESI)457(MH<sup>+</sup>)

実施例698



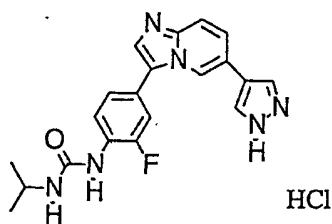
N-シクロヘキシル-N-{2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]フェニル}ウレア・塩酸塩

実施例79と同様にして、N-シクロヘキシル-N-{2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]フェニル}ウレア(実施例524化合物)から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 1.14-1.24(m, 4H), 1.26-1.36(m, 2H), 1.48-1.58(m, 1H), 1.60-1.70(m, 2H), 1.76-1.84(m, 2H), 6.76-6.78(m, 1H), 7.46-7.48(m, 1H), 7.63-7.66(m, 1H), 8.01-8.03(m, 1H), 8.22-8.28(m, 4H), 8.44(dd,  $J=8.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.52(m, 1H), 8.76(s, 1H)

# 実施例 699



*N*-{2-フルオロ-4-[6-(1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]フェニル}-*N'*-イソプロピルウレア・塩酸塩

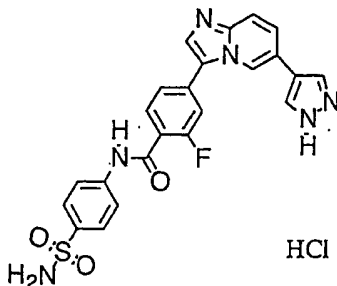
実施例 79 と同様にして、*N*-{2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]フェニル}-*N'*-イソプロピルウレア (実施例 525 化合物) から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)

$\delta$ : 1.10(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H), 3.77(m, 1H), 6.61(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.42(d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 7.53(dd,  $J=12.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56(dd,  $J=9.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.65(dd,  $J=9.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.68(s, 1H), 8.31-8.35(m, 2H), 8.58(bd, 1H)

MS  $m/e$ (ESI)378(MH<sup>+</sup>)

# 実施例 700



*N*1-[4-(アミノスルホニル)フェニル]-2-フルオロ-4-[6-(1*H*

－４－ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン－３－イル] ベンズアミド・塩酸塩

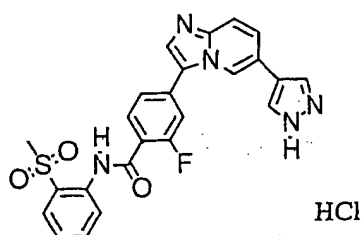
３－（１，１，１－トリブチルスタニル）－６－（１－トリチル－１*H*－４－ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン（製造例 293 化合物）165mg と製造例 323 と同様の方法で合成した *N*1－[4－（アミノスルホニル）フェニル]－４－ブromo－２－フルオロベンズアミド 85mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 13mg をキシレン中 70℃ で 3 時間加熱した。溶媒を減圧留去後、NH シリカゲルカラムにて精製し、*N*1－[4－（アミノスルホニル）フェニル]－２－フルオロ－４－[6－（１－トリチル－１*H*－４－ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン－３－イル] ベンズアミド 115mg を無色結晶として得た。これを実施例 79 と同様の方法でトリチル基を脱保護し、標題化合物 82mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.33(brs, 2H), 7.79(dd, *J*=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.81-8.00(m, 6H), 8.09(dd, *J*=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.30(dd, *J*=9.6, 1.6Hz, 1H), 8.33(brs, 2H), 8.50(s, 1H), 8.90(s, 1H), 10.9(s, 1H)

MS *m/e*(ESI)477(MH<sup>+</sup>)

実施例 701



*N*1－[2－（メチルスルホニル）フェニル]－２－フルオロ－４－[6－（１*H*－４－ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン－３－イル] ベンズアミド・塩酸塩

実施例 700 と同様にして、製造例 293 化合物 15.0mg と *N*1－[2－（メチルスルホニル）フェニル]－４－ブromo－２－フルオロベンズアミド（製造例 32

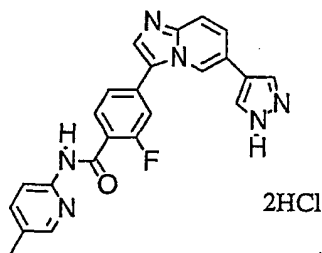
5 化合物) 74 mg から、標題化合物 14 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  : 3.36(s, 3H), 7.52(ddd,  $J=8.0, 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.81-7.87(m, 2H), 7.95(dd,  $J=8.0, 1.2$  Hz, 1H), 8.00(dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.07(d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.17(dd,  $J=8.0, 8.0$  Hz, 1H), 8.27(d,  $J=10.7$  Hz, 1H), 8.30-8.40(m, 3H), 8.48(s, 1H), 8.95(s, 1H), 10.5(d,  $J=5.6$  Hz, 1H)

MS  $m/e$ (ESI)476( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 702



*N*1-(5-メチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

実施例 700 と同様にして、製造例 293 化合物 358 mg と製造例 323 と同様の方法で合成した *N*1-(5-メチル-2-ピリジル)-4-ブロモ-2-フルオロベンズアミド 154 mg から、標題化合物 41 mg を無色結晶として得た。ただし、Stille 反応は、ヨウ化銅 (I) 2 mg 存在下で行なった。

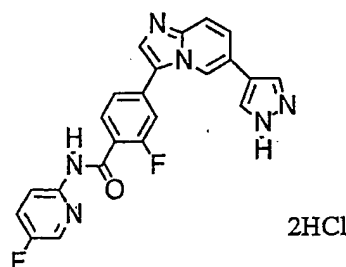
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  : 2.40(s, 3H), 7.09(dd,  $J=5.2, 0.4$  Hz, 1H), 7.77(dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.86(dd,  $J=10.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.95(dd,  $J=8.0, 8.0$  Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.08(d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.26(d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.29(dd,  $J=9.2, 1.6$  Hz, 1H), 8.33(bris, 2H), 8.50(s, 1H), 8.90(s, 1H), 11.0(s, 1H)

MS  $m/e$ (ESI)413( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 703





N1-(5-フルオロ-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

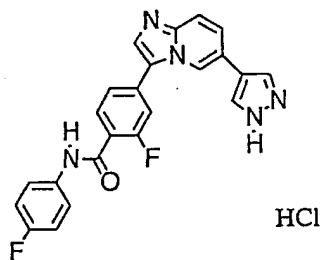
実施例700と同様にして、製造例293化合物200mgと製造例323と同様の方法で合成したN1-(5-フルオロ-2-ピリジル)-4-ブromo-2-フルオロベンズアミド88mgから、標題化合物100mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.77(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.82-7.9(m, 2H), 7.95(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 8.01(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.27(dd, J=9.2, 4.0Hz, 1H), 8.31-8.36(m, 3H), 8.42(d, J=3.2Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.90(m, 1H), 11.2(s, 1H)

MS m/e(ESI)417(MH<sup>+</sup>)

実施例704



N1-(4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

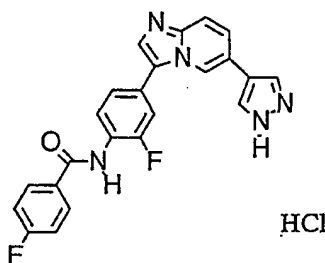
実施例700と同様にして、製造例293化合物200mgと製造例323と同様の方法で合成したN1-(4-フルオロフェニル)-4-ブromo-2-フルオロベンズアミド87mgから、標題化合物92mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.20-7.28(m, 2H), 7.75-7.83(m, 3H), 7.88(d, J=10.8Hz, 1H), 7.94(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 8.08(d, J=9.6Hz, 1H), 8.29(d, J=9.6Hz, 1H), 8.33(br, 2H), 8.49(s, 1H), 8.90(s, 1H), 10.6(s, 1H)

MS m/e(ESI)416(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 705



N1 - {2-フルオロ-4- [6 - (1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] フェニル} - 4-フルオロベンズアミド・塩酸塩

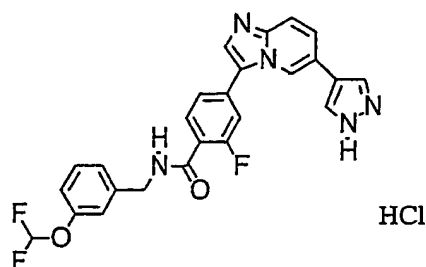
実施例 700 と同様にして、製造例 293 化合物 143 mg および、4-フルオロベンゾイルクロリドと 4-ブロモ-2-フルオロアニリンから合成した N1 - (4-ブロモ-2-フルオロフェニル) - 4-フルオロベンズアミド 62 mg から、標題化合物 13 mg を無色結晶として得た。ただし、Stille 反応は、ヨウ化銅 (I) 3 mg 存在下で行なった。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.38-7.46(m, 2H), 7.67(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.82(dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 7.95(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.07-8.215(m, 3H), 8.30(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.34(brs, 2H), 8.44(s, 1H), 8.89(s, 1H), 10.4(s, 1H)

MS m/e(ESI)416(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 706



N1-[3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

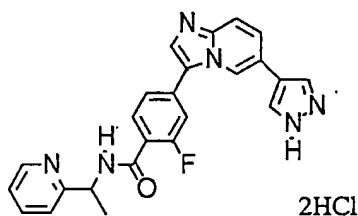
実施例477と同様にして、実施例472化合物65mgと3-(ジフルオロメトキシ)ベンジルアミン21mgから、N1-[3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド90mgを得た。続いて実施例79と同様方法でトリチル基を脱保護して、標題化合物40mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 4.55(d, J=6.0Hz, 2H), 7.10(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.24(t, J=74Hz, 1H), 7.25(d, J=8.4Hz, 1H), 7.43(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.85(dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.0, 8.0, 1H), 8.09(d, J=9.6Hz, 1H), 8.28-8.36m, 3H), 8.49(s, 1H), 8.90(s, 1H), 9.08-9.15(m, 1H)

MS m/e(ESI)478(MH<sup>+</sup>)

実施例707



N1-[1-(2-ピリジル)エチル]-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸

## 塩

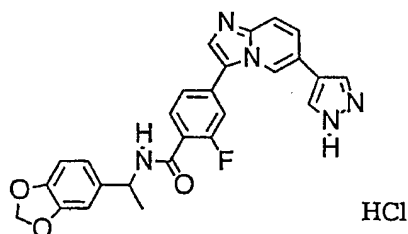
実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 60 mg と 1-(2-ピリジル)エチルアミン 14 mg から、*N*1-[1-(2-ピリジル)エチル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド 70 mg を得た。これを実施例 68 と同様の方法でトリチル基を脱保護し、標題化合物 35 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.54(d, J=6.8Hz, 3H), 5.24-5.32(m, 1H), 7.42-7.50(br, 1H), 7.58-7.65(m, 1H), 7.74(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.84(dd, J=11.2, 1.2Hz, 1H), 7.93(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.95-8.04(br, 1H), 8.07(d, J=9.6Hz, 1H), 8.24-8.37(m, 3H), 8.46(s, 1H), 8.62-8.66(m, 1H), 8.88(m, 1H), 9.02-9.08(m, 1H)

MS *m/e*(ESI)427(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 708



*N*1-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-2-フルオロ-4-[6-(1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

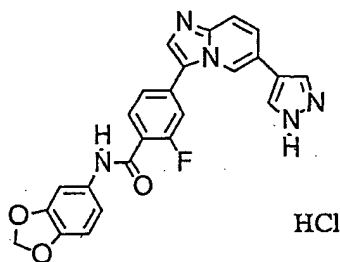
実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 57 mg と 1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチルアミン 14 mg から、*N*1-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド 74 mg を得た。これを実施例 79 と同様の方法でトリチル基を脱保護し、標題化合物 26 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.44(d, J=7.2Hz, 3H), 5.05-5.15(m, 1H), 6.00(s, 2H), 6.88(s, 2H), 7.02(s, 1H), 7.70(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.76-7.83(m, 2H), 8.00-8.05(m, 1H), 8.17-8.36(m, 3H), 8.39(s, 1H), 8.82-8.89(m, 2H)

MS m/e(ESI)470(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 7 0 9



N1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・塩酸塩

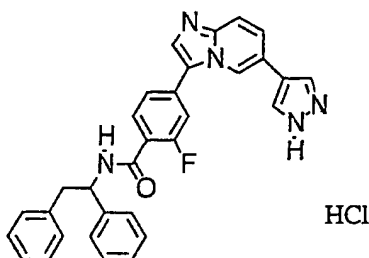
実施例 4 7 7 と同様にして、実施例 4 7 2 化合物 5 7 mg と 3,4-(メチレンジオキシ)アニリン 1 4 mg から、N1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド 4 5 mg を得た。続いて実施例 7 9 と同様の方法でトリチル基を脱保護して、標題化合物 2 2 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.03(s, 2H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 7.18(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.44(d, J=2.0Hz, 1H), 7.77(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.87(dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 7.92(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 8.09(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.28-8.38(m, 3H), 8.50(s, 1H), 8.90(s, 1H), 10.5(s, 1H)

MS m/e(ESI)442(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 7 1 0



N1-(1, 2-ジフェニルエチル) - 2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・塩酸塩

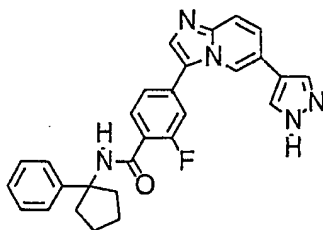
実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 57 mg と 1, 2-ジフェニルエチルアミン 20 mg から、N1-(1, 2-ジフェニルエチル) - 2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド 77 mg を得た。続いて実施例 68 と同様の方法でトリチル基を脱保護して、標題化合物 35 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)

δ: 3.18-3.31(m, 2H), 5.46-5.54(m, 1H), 7.12-7.16(m, 2H), 7.20-7.39(m, 9H), 7.42(dd, J=11.2, 1.2Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.91(brs, 2H), 7.99(s, 1H), 8.04(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.25(ddd, J=8.0, 8.0, 1.2Hz, 1H), 8.39-8.44(m, 2H)

MS m/e(ESI)502(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 711



N1-(1-フェニルシクロペンチル) - 2-フルオロ-4-[6-(1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド

実施例 477 と同様にして、実施例 472 化合物 57 mg と 1-フェニルシクロペンチルアミン 16 mg から、N1-(1-フェニルシクロペンチル) - 2-フルオ

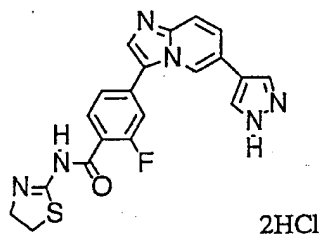
ロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド48mgを得た。続いて実施例89と同様の方法でトリチル基を脱保護して、標題化合物26mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.86-1.98(m, 4H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.46-2.55(m, 2H), 7.07(br.d, J=14Hz, 1H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.32-7.40(m, 3H), 7.44(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.47-7.53(m, 3H), 7.74-7.81(m, 2H), 7.84(brs, 2H), 8.18(dd, 8.4, 8.4Hz, 1H), 8.45(m, 1H)

MS m/e(ESI)466(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例712



N1-(4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

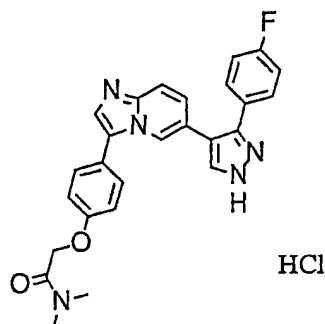
実施例477と同様にして、実施例472化合物100mgと2-アミノ-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール18mgから、N1-(4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド83mgを得た。続いて実施例89と同様の方法でトリチル基を脱保護して、標題化合物48mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.32(dd, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 3.69(dd, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 7.69(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.75(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 8.05-8.13(m, 2H), 8.26-8.36(m, 3H), 8.47(s, 1H), 8.92(m, 1H)

MS m/e(ESI)407(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 7 1 3

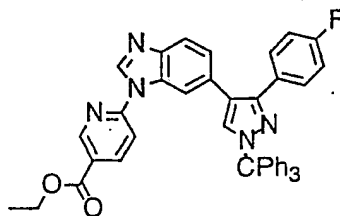


N1, N1-ジメチル-2-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)アセトアミド・塩酸塩

実施例 9 4 と同様の方法により、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(1,1,1-トリブチルスタニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 2 9 4 化合物）100mg、N1, N1-ジメチル-2-(4-ヨードフェノキシ)アセトアミド 57mg から N1, N1-ジメチル-2-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)アセトアミド 58mg を得た。続いて、実施例 6 7 と同様の方法でトリチル基を脱保護し、標題化合物 10mg を得た。

MS m/e(ESI)456(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 7 1 4



6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ニコチン酸 エチルエステル

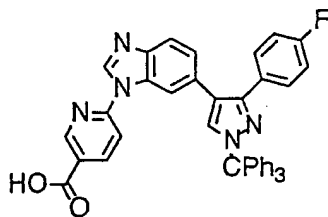


6-クロロニコチン酸 メチルエステルと5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾールから製造例105と同様にして、6-(6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ニコチン酸 メチルエステルと6-(5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ニコチン酸 メチルエステルの1:1の位置異性体混合物1.0gを得た。この混合物1.0gと3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例25化合物)1.75gを実施例29と同様の反応を行い、位置異性体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で分離して標題化合物734mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.44(t, J=7.0Hz, 3H), 4.44(q, J=7.0Hz, 2H), 6.94-7.00(m, 2H), 7.24-7.38(m, 8H), 7.32-7.40(m, 9H), 7.47-7.51(m, 3H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 7.90(d, J=1.2Hz, 1H), 8.38(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 9.10(dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H)

#### 実施例715



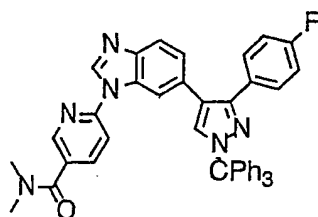
6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ニコチン酸

6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ニコチン酸 エチルエステル(実施例714化合物)743mgから、実施例443と同様の反応により、標題化合物659mgを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.11-7.24(m, 9H), 7.32-7.44(m, 11H), 7.58(s, 1H), 7.68(d, J=8.0Hz, 1H), 7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 8.20(d, J=1.2Hz, 1H), 8.38(dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 8.85(d, J=1.9Hz, 1H), 8.63(s, 1H)

## 実施例 7 1 6



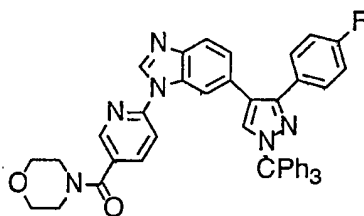
6 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - ニコチンアミド

実施例 4 4 4 と同様の方法で、6 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル } ニコチン酸 ( 実施例 7 1 5 化合物 ) 1 0 0 m g とジメチルアミン 2 . 5 m L から標題化合物 4 3 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.09(brs, 3H), 3.17(brs, 3H), 6.94-7.00(m, 2H), 7.25-7.30(m, 8H), 7.32-7.36(m, 9H), 7.47-7.52(m, 3H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 7.82(d, J=0.8Hz, 1H), 7.89(d, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.55-8.58(m, 2H)

## 実施例 7 1 7



( 6 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル } - ピリジン - 3 - イル ) - モルホリン - 4 - イル - メタノン

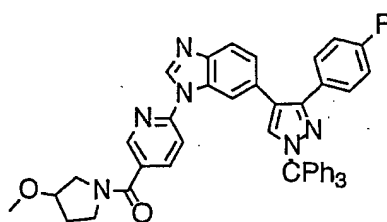
実施例 4 4 4 と同様の方法で、6 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル }

ニコチン酸（実施例 7 1 5 化合物） 1 0 0 m g とモルホリン 0 . 1 3 6 m L から標題化合物 3 6 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.44-4.00(m, 8H), 6.94-7.00(m, 2H), 7.25-7.32(m, 8H), 7.32-7.36(m, 9H), 7.47-7.52(m, 3H), 7.78(d, J=8.2Hz, 1H), 7.82(d, J=1.2Hz, 1H), 7.88(dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 8.54(dd, J=2.2, 0.4Hz, 1H), 8.58(s, 1H)

実施例 7 1 8



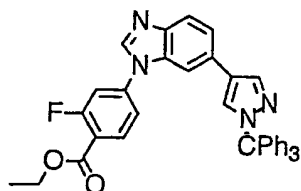
(6 - {6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル} - ピリジン - 3 - イル) - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) メタノン

実施例 4 4 4 と同様の方法で、6 - {6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル] - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル} ニコチン酸（実施例 7 1 5 化合物） 1 0 0 m g と 3 - メトキシピロリジン・塩酸塩 0 . 2 1 g から標題化合物 4 4 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.70-2.24(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.52-3.84(m, 4H), 3.78-4.12 (m, 1H), 6.90-7.00(m, 2H), 7.25-7.32(m, 7H), 7.32-7.36(m, 10H), 7.47-7.52(m, 3H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 7.84(d, J=1.2Hz, 1H), 7.87-8.02(m, 1H), 8.58(s, 1H), 8.67(dd, J=14.8, 1.6Hz, 1H)

実施例 7 1 9



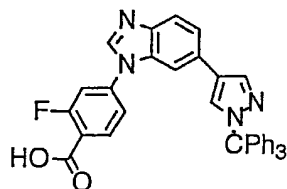
2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]安息香酸 エチルエステル

4-(6-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-安息香酸 エチルエステル(製造例334化合物) 385mgと1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸488mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物534mgを淡桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.44(t, J=7.0Hz, 3H), 4.46(q, J=7.0Hz, 2H), 7.18-7.23(m, 6H), 7.30-7.38(m, 10H), 7.39-7.44(m, 2H), 7.59(d, J=1.2Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.81(d, J=8.8Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.18(t, J=8.4Hz, 1H)

実施例720



2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]安息香酸

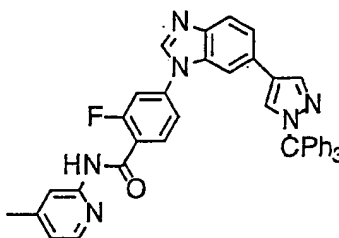
2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]安息香酸 エチルエステル(実施例719化合物) 534mgから製造例310と同様の反応により、標題化合物443mgを淡桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.12-7.18(m, 6H), 7.34-7.42(m, 9H), 7.49(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.70-7.74(m, 2H),

7.81(dd, J=11.6, 1.8Hz, 1H), 7.87(d, J=1.2Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 8.08(t, J=8.4Hz, 1H),  
7.17(s, 1H), 7.61(s, 1H)

### 実施例 7 2 1



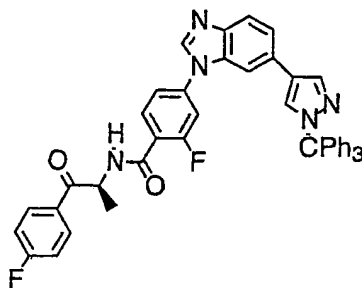
N1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]ベンズ  
アミド

実施例 4 9 7 と同様の反応により、2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]安息香酸(実施例 7 2 0 化合物) 1 0 0 mg と 2-アミノ-4-メチルピリジン 2 1 mg から標  
題化合物 8 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.44(s, 3H), 6.94-6.97(m, 1H), 7.18-7.24(m, 6H), 7.31-7.36(m, 9H), 7.41-7.46(m, 2H),  
7.54(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.61(d, J=1.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.83(d, J=8.4Hz, 1H),  
7.96(s, 1H), 8.12(d, J=0.8Hz, 1H), 8.22(d, J=5.2Hz, 1H), 8.25(brs, 1H), 8.40(t, J=8.4Hz,  
1H), 8.90-9.04(m, 1H)

### 実施例 7 2 2



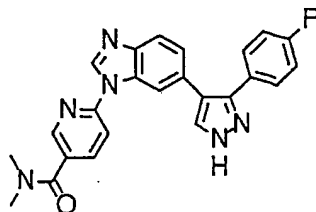
N1-[(1S)-2-((4-フルオロフェニル)-1-メチル-2-オキシエチル)-2-フルオロ-4-[[6-((1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]]ベンズアミド

実施例497と同様の反応により、2-フルオロ-4-[[6-((1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]]安息香酸（実施例720化合物）50mgと（2S）-2-アミノ-1-（4-フルオロフェニル）プロパン-1-オン・塩酸塩（製造例319化合物）20mg から 標題化合物40mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.59(d, J=6.8Hz, 3H), 5.73-5.82(m, 1H), 7.19-7.25(m, 8H), 7.30-7.36(m, 9H), 7.39(dd, J=10.2, 2.0Hz, 1H), 7.43(dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.59(d, J=1.6Hz, 1H), 7.66(d, J=0.6Hz, 1H), 7.82(d, J=8.3Hz, 1H), 7.94(d, J=0.6Hz, 1H), 8.07-8.13(m, 3H), 8.34(t, J=8.4Hz, 1H)

実施例723



6-[[6-[[3-((4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]]-N,N-ジメチルニコチンアミド  
 6-[[6-[[3-((4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル

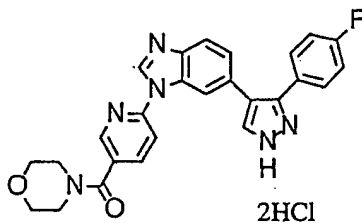
ル} - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル} - N, N-ジメチル-ニコチンアミド (実施例 7 1 6 化合物) 43 mg をテトラヒドロフラン-メタノール (1 : 1) の混合溶媒 8.0 mL に溶かし、5 N 塩酸 3.0 mL を加え、室温で 3 時間放置した。反応液を中和した後酢酸エチルにて抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製後、メタノール-ジエチルエーテルから再結晶を行い、標題化合物 24 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.11(brs, 3H), 3.18(brs, 3H), 7.03-7.09(m, 2H), 7.32-7.35(m, 1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 1H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.77-7.83(m, 2H), 7.91-7.96(m, 2H), 8.58-8.60(m, 2H)

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 7 2 4



(6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ピリジン-3-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン・2塩酸塩

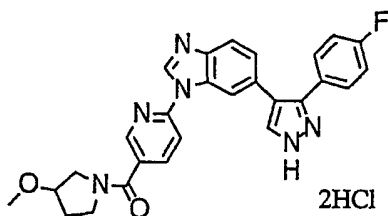
実施例 6 8 と同様の方法で、(6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ピリジン-3-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン (実施例 7 1 7 化合物) 36 mg からトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 16 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.35-3.75(m, 8H), 7.17-7.24(m, 2H), 7.31(dd, J=8.4, 1.4Hz, 1H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.74(d, J=8.4Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.99(dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 8.11(dd, J=8.0, 2.2Hz, 1H), 8.25(d, J=1.4Hz, 1H), 8.53(dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 9.29(s, 1H)

MS m/e (ESI) 469 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 7 2 5



(6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}-ピリジン-3-イル)-(3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン・2塩酸塩

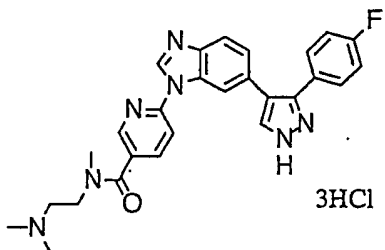
実施例 6 8と同様にして、(6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}-ピリジン-3-イル)-(3-メトキシピロリジン-1-イル)メタノン(実施例 7 1 8化合物) 4 4 m g から標題化合物 2 4 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.92-2.60(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.40-3.74(m, 4H), 3.94-4.06 (m, 1H), 7.17-7.24(m, 2H), 7.28-7.34(m, 1H), 7.41-7.49(m, 2H), 7.74(dd, J=8.4, 0.4Hz, 1H), 7.94-8.00(m, 2H), 8.18-8.23(m, 1H), 8.25(dd, J=8.8, 1.0Hz, 1H), 8.62-8.64(m, 1H), 9.30(s, 1H)

MS m/e (ESI) 483 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 7 2 6



N-(2-ジメチルアミノエチル)-6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}-N-メチルピリジン-3-イルメタノン・3塩酸塩



メチルニコチンアミド・3塩酸塩

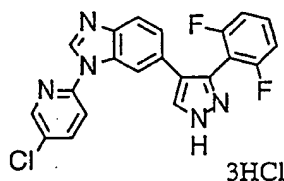
実施例444と同様の方法で、6- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル} ニコチン酸 (実施例715化合物) 100mgと*N*、*N*、*N*'-トリメチルエチレンジアミン0.2mLから*N*-(2-ジメチルアミノエチル)-6- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル} -*N*-メチルニコチンアミド32mgを得た。これを実施例68と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物23mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.86(br, 6H), 3.05(s, 3H), 3.35-3.42(m, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 7.17-7.24(m, 2H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.74(d, J=8.4Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 8.00(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 8.24-8.32(m, 2H), 8.65(brs, 1H), 9.16(s, 1H)

MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例727

1-(5-クロロピリジン-2-イル)-6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール・3塩酸塩

6- [3- (2, 6-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール (製造例33.0化合物) 300mgと2, 5-ジクロロピリジン91mgから実施例145と同様の方法で反応させ、1-(5-クロロピリジン-2-イル)-6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾールと1-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)

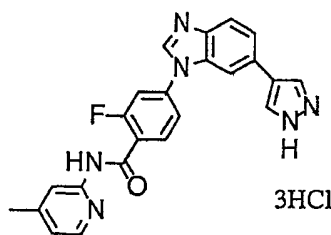
ー1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]ー1*H*-ベンゾ[d]イミダゾールの位置異性体の混合物159mgを得た。このものをテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)の混合溶媒8.0mLに溶かし、5*N*塩酸2.0mLを加え、室温で3時間放置した。反応液を中和した後酢酸エチルにて抽出した。ジクロロメタンを加えて析出する結晶をエーテルで希釈して濾過することにより位置異性体を分離した。4*N*塩化水素酢酸エチル溶液を加えて濃縮して塩酸塩の形成を行い、ジクロロメタンメタノールに溶解し、エタノール-エーテルから再結晶を行い、標題化合物25mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.22-7.30(m, 2H), 7.45(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.57-7.65(m, 1H), 7.75(dd, J=8.8, 0.6Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.6, 0.4Hz, 1H), 8.08(d, J=1.4Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.47(dd, J=2.7, 0.6Hz, 1H), 9.33(s, 1H)

MS m/e (ESI) 408(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例728



N1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1*H*-4-ピラゾリル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]ベンズアミド・3塩酸塩

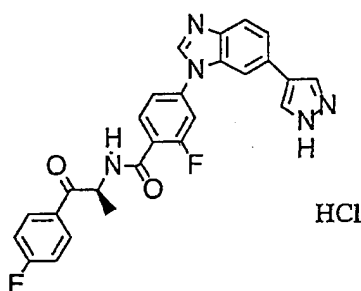
実施例79と同様にして、N1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]ベンズアミド(実施例721化合物)8mgから標題化合物5mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 2.42(s, 3H), 7.14(d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 7.75(dd,  $J=8.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.82(dd,  $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.85(d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.91-7.96(m, 2H), 8.01(t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.03(brs, 1H), 8.20(s, 2H), 8.29(d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 9.14(brs, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 413 ( $MH^+$ )

## 実施例 7 2 9



$N1 - [(1S) - 2 - (4 - \text{フルオロフェニル} - 1 - \text{メチル} - 2 - \text{オキソエチル}) - 2 - \text{フルオロ} - 4 - [6 - (1H - 4 - \text{ピラゾリル}) - 1H - \text{ベンゾ} [d] \text{イミダゾール} - 1 - \text{イル}] \text{ベンズアミド} \cdot \text{塩酸塩}$

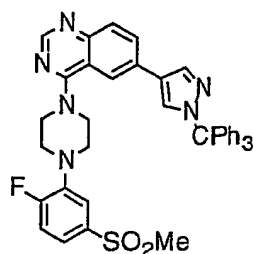
実施例 7 9 と同様の方法で、 $N1 - [(1S) - 2 - (4 - \text{フルオロフェニル} - 1 - \text{メチル} - 2 - \text{オキソエチル}) - 2 - \text{フルオロ} - 4 - [6 - (1 - \text{トリチル} - 1H - 4 - \text{ピラゾリル}) - 1H - \text{ベンゾ} [d] \text{イミダゾール} - 1 - \text{イル}] \text{ベンズアミド}$  (実施例 7 2 2 化合物) 40 mg からトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 12 mg を無色結晶として得た。

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )

$\delta$ : 1.42(d,  $J=6.8$ Hz, 3H), 5.50-5.58(m, 1H), 7.37-7.46(m, 2H), 7.76-7.96(m, 6H), 8.13-8.25(m, 4H), 9.05(d,  $J=6.8$ Hz, 1H), 9.31(brs, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 472 ( $MH^+$ )

## 実施例 7 3 0



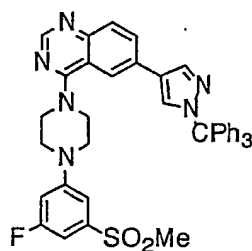
4-[4-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]  
-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

製造例340で得られた6-ブromo-4-[4-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]キナゾリン165mgと1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸138mgを実施例168と同様に反応させ、標題化合物211mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.07(s, 3H), 3.32-3.42(m, 4H), 3.90-3.99(m, 4H), 7.18-7.68(m, 18H), 7.70(s, 1H), 7.82(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.88(d, J=8.8Hz, 1H), 7.91(d, J=2.0Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 8.73(s, 1H)

実施例731



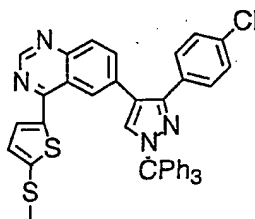
4-[4-(3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]  
-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

製造例346で得られた6-ブromo-4-[4-(3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]キナゾリン95mgと1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸94mgを実施例168と同様に反応させ、標題化合物130mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.08(s, 3H), 3.45-3.56(m, 4H), 3.84-3.98(m, 4H), 6.80-6.88(m, 1H), 7.07-7.13(m, 1H), 7.15-7.43(m, 16H), 7.71(s, 1H), 7.83(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.87-7.95(m, 2H), 8.02(s, 1H), 8.74(s, 1H)

## 実施例 7 3 2



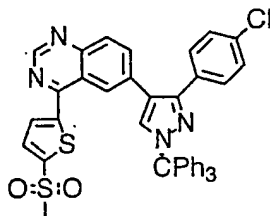
6-[3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]  
-4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) キナゾリン

6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル] キナゾリン (製造例 100 化合物) 60 mg と 3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 28 化合物) 148 mg から実施例 9 と同様の反応により、標題化合物 106 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.61(s, 3H), 6.83(d, J=4.0Hz, 1H), 6.89(d, J=4.0Hz, 1H), 7.22-7.28(m, 6H), 7.32-7.40(m, 11H), 7.43-7.47(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.83(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.98(d, J=8.6Hz, 1H), 8.16(d, J=1.8Hz, 1H), 9.13(s, 1H)

## 実施例 7 3 3



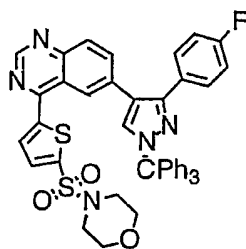
6-[3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]  
-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) キナゾリン

6-[3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)キナゾリン(実施例732化合物) 106mgから製造例43と同様の反応により、標題化合物78mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.25(s, 3H), 6.90(d, J=4.0Hz, 1H), 7.22-7.28(m, 6H), 7.32-7.40(m, 11H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.58(d, J=4.0Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.91(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(d, J=1.8Hz, 1H), 9.24(s, 1H)

#### 実施例734



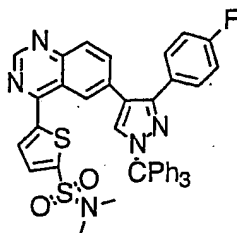
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-[5-(モルホリン-4-スルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-[5-(モルホリン-4-スルホニル)-チオフェン-2-イル]キナゾリン(製造例369化合物) 56mgと3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例25化合物) 74mgからから実施例9と同様の反応により、標題化合物86mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.12-3.16(m, 4H), 3.79-3.83(m, 4H), 6.94(d, J=4.0Hz, 1H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.22-7.30(m, 7H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.46-7.53(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.90(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=0.8Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

#### 実施例735

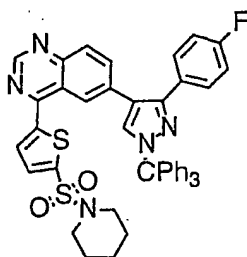


5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 ジメチルアミド  
 5 - ( 6 - ブロモキナゾリン - 4 - イル ) - チオフェン - 2 - スルホン酸 ジメチルアミド (製造例 370 化合物) 50 mg と 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 73 mg からから実施例 9 と同様の反応により、標題化合物 74 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.83(s, 6H), 6.96(d, J=4.0Hz, 1H), 7.40-7.11(m, 2H), 7.23-7.28(m, 6H), 7.34-7.38(m, 10H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.90(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(d, J=1.8 Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

#### 実施例 736



6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - 4 - [ 5 - ( ピペリジン - 1 - スルホニル ) チオフェン - 2 - イル ] キナゾリン

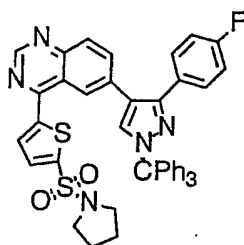
6 - ブロモ - 4 - [ 5 - ( ピペリジン - 1 - スルホニル ) - チオフェン - 2 - イル ] キナゾリン (製造例 371 化合物) 50 mg と 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 66 mg からから

ら実施例 9 と同様の反応により、標題化合物 7 9 m g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.46-1.54(m, 2H), 1.68-1.78(m, 4H), 3.08-3.15(m, 4H), 6.94(d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.05-7.11(m, 2H), 7.23-7.28(m, 6H), 7.34-7.38(m, 10H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.99(dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.05(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.12(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 9.23(s, 1H)

実施例 7 3 7



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-[5-(ピロリジン-1-スルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン

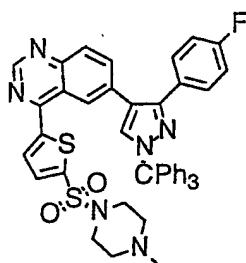
6-プロモ-4-[5-(ピロリジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イル]キナゾリン (製造例 3 7 2 化合物) 5 0 m g と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 2 5 化合物) 6 9 m g からから実施例 9 と同様の反応により、標題化合物 9 5 m g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.82-1.90(m, 4H), 3.34-3.41(m, 4H), 6.94(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.05-7.11(m, 2H), 7.23-7.30(m, 6H), 7.34-7.39(m, 9H), 7.41(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.89(dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.05(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.13(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 9.23(s, 1H)

実施例 7 3 8





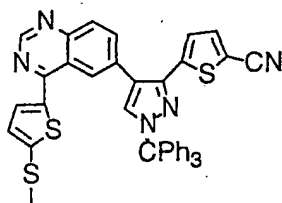
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-[5-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-[5-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イル]キナゾリン(製造例373化合物)50mgと3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例25化合物)64mgから実施例9と同様の反応により、標題化合物87mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.31(s, 3H), 2.51-2.60(m, 4H), 3.13-3.24(m, 4H), 6.91(d, J=4.0Hz, 1H), 7.06-7.12(m, 2H), 7.23-7.29(m, 6H), 7.34-7.39(m, 10H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.89(dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 8.05(d, J=8.7Hz, 1H), 8.10(d, J=1.7Hz, 1H), 9.22(s, 1H)

実施例739



5-{4-[4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)キナゾリン-6-イル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル}チオフェン-2-カルボニトリル

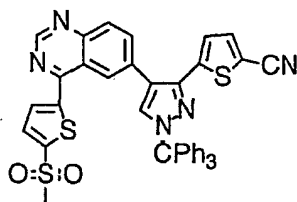
6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン(製造例100化合物)120mgと3-(5-シアノ-2-チエニル)-1-トリチル

ルー 1 *H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 116 化合物） 210 mg から実施例 9 と同様の反応により、標題化合物 202 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.63(s, 3H), 7.01(d, J=3.8Hz, 1H), 7.02(d, J=3.8Hz, 1H), 7.20-7.26(m, 6H), 7.35-7.38(m, 9H), 7.39(d, J=3.8Hz, 1H), 7.45(d, J=3.8Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.87(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 8.05(d, J=8.6Hz, 1H), 8.38(d, J=1.8Hz, 1H), 9.20(s, 1H)

実施例 740



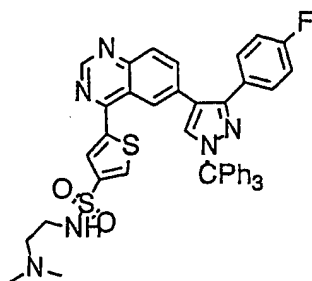
5- {4- [4- (5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) キナゾリン-6-イル] -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル} チオフェン-2-カルボニトリル

5- {4- [4- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) キナゾリン-6-イル] -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル} チオフェン-2-カルボニトリル（実施例 739 化合物） 202 mg から製造例 43 と同様の反応により、標題化合物 180 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.27(s, 3H), 7.02(d, J=4.0Hz, 1H), 7.20-7.26(m, 6H), 7.35-7.39(m, 9H), 7.46(d, J=4.0Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.52(d, J=4.0Hz, 1H), 7.74(d, J=4.0Hz, 1H), 7.94(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 8.30(d, J=1.8Hz, 1H), 9.32(s, 1H)

実施例 741



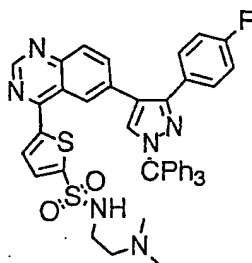
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 3 - スルホン酸 ( 2 - ジメチルアミノエチル ) アミド

5 - ( 6 - ブロモキナゾリン - 4 - イル ) - チオフェン - 3 - スルホン酸 ( 2 - ジメチルアミノエチル ) アミド ( 製造例 3 7 4 化合物 ) 2 4 m g と 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 ( 製造例 2 5 化合物 ) 3 2 m g からから実施例 9 と同様の反応により、標題化合物 3 0 m g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.04(s, 6H), 2.31-2.36(m, 2H), 2.98-3.02(m, 2H), 6.98-7.03(m, 2H), 7.24-7.30(m, 6H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.60(d, J=1.4Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 8.03(d, J=8.6Hz, 1H), 8.14(d, J=1.4Hz, 1H), 8.24(d, J=1.8Hz, 1H), 9.24(br, 1H)

実施例 7 4 2



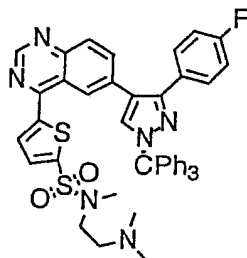
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 2 - ジメチルアミノエチル ) アミド

5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド(製造例375化合物)57mgと3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例25化合物)75mgから実施例9と同様の反応により、標題化合物83mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.15(s, 6H), 2.40-2.45(m, 2H), 3.12-3.16(m, 2H), 6.90(d, J=4.0Hz, 1H), 7.05-7.11(m, 2H), 7.24-7.30(m, 6H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.44(d, J=4.0Hz, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.89(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(d, J=1.8Hz, 1H), 9.22(s, 1H)

#### 実施例743



5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}チオフェン-2-スルホン酸 (2-ジメチルアミノエチル)メチルアミド

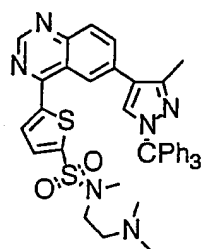
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホン酸(2-ジメチルアミノエチル)-メチルアミド(製造例376化合物)131mgと3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例25化合物)168mgから実施例9と同様の反応を行い異性体をカラムにて分離精製し、標題化合物66mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.28(s, 6H), 2.55(t, J=6.8Hz, 2H), 2.91(s, 3H), 3.21(t, J=6.8Hz, 2H), 6.92(d, J=4.0Hz, 1H), 7.04-7.11(m, 2H), 7.23-7.29(m, 6H), 7.33-7.38(m, 9H), 7.39(d, J=4.0Hz, 1H), 7.45-

7.50(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.89(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(d, J=1.8Hz, 1H), 9.22(s, 1H)

#### 実施例 7 4 4



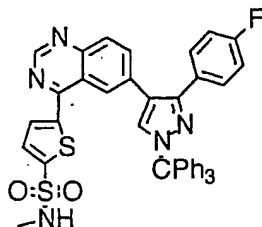
5-[6-(3-メチル-1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル) キナゾリ  
ン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 (2-ジメチルアミノエチル) メチ  
ルアミド

5-(6-ブromoキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホン酸(2-ジ  
メチルアミノエチル)-メチル-アミド(製造例 3 7 6 化合物) 5 0 mg と 3-メ  
チル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例 3 0 化合物) 5 3 m  
g から実施例 9 と同様の反応をし、標題化合物 7 5 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.28(s, 6H), 2.54(s, 3H), 2.53-2.59(m, 2H), 2.94(s, 3H), 3.22-3.27(m, 2H), 7.21-7.26(m, 6H), 7.33-7.38(m, 9H), 7.57(s, 1H), 7.67(d, J=4.0Hz, 1H), 7.80(d, J=4.0Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.6Hz, 1H), 8.37(d, J=2.0Hz, 1H), 9.26(s, 1H)

#### 実施例 7 4 5



5-[6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1 H-ピラゾール-

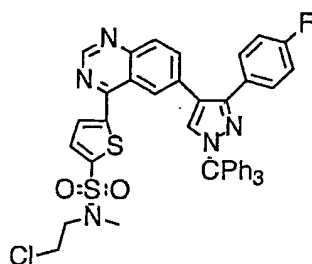
4-イル} キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸メチルアミド

5- (6-ブロモキナゾリン-4-イル) -チオフェン-2-スルホン酸 メチルアミド (製造例 379 化合物) 200 mg と 3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 303 mg から実施例 9 と同様の反応により、標題化合物 356 mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.82(d, J=5.2Hz, 3H), 6.92(d, J=4.0Hz, 1H), 7.05-7.11(m, 2H), 7.23-7.29(m, 6H), 7.33-7.38(m, 9H), 7.44(d, J=4.0Hz, 1H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.89(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 8.05(d, J=8.6Hz, 1H), 8.11(d, J=1.8Hz, 1H), 9.22(s, 1H)

実施例 746



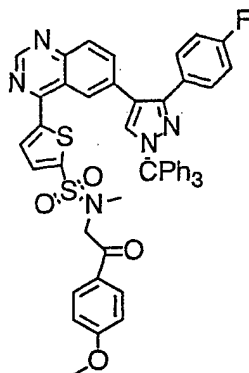
5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル} キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 (2-クロロエチル) メチルアミド

5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル} キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸メチルアミド (実施例 745 化合物) 314 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド 8 mL に溶解させて、水素化ナトリウム 21 mg を加えて 20 分間攪拌し、1, 2-ジクロロエタン 0.35 mL を加えて室温で 2 時間攪拌した。さらに、1, 2-ジクロロエタン 0.35 mL を加えて 60℃ で 24 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 325 mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.98(s, 3H), 3.41-3.46(m, 2H), 3.69-3.73(m, 2H), 6.93(d, J=4.0Hz, 1H), 7.03-7.11(m, 2H), 7.23-7.29(m, 6H), 7.34-7.38(m, 9H), 7.40(d, J=4.0Hz, 1H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.90(dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 8.05(d, J=9.0Hz, 1H), 8.11(d, J=1.8Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

#### 実施例 7 4 7



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) 2 - オキソエチル ] メチルアミド

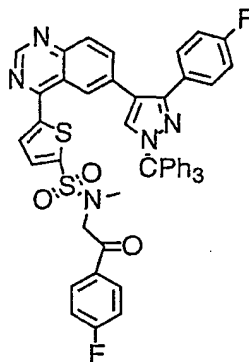
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸メチルアミド (実施例 7 4 5 化合物) 50 mg を N, N - ジメチルホルムアミド 3 mL に溶解し、水素化ナトリウム 3.1 mg を加えて室温で 0.5 時間攪拌した。氷冷攪拌下、4 - メトキシフェナシルプロマイド 18 mg の N, N - ジメチルホルムアミド 2 mL 溶液を加えて氷冷攪拌下 1.0 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、標題化合物 47 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.96(s, 3H), 3.89(s, 3H), 4.59(s, 2H), 6.94(d, J=4.0Hz, 1H), 6.94-6.99(m, 2H), 7.04-

7.10(m, 2H), 7.24-7.30(m, 6H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.43(d, J=4.0Hz, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.89(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.96-8.00(m, 2H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=1.8Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

#### 実施例 7 4 8



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) 2 - オキソエチル ] メチルアミド

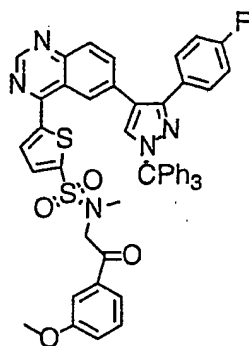
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸メチルアミド (実施例 7 4 5 化合物) 50 mg と 4 - フルオロフェナシルクロライド 13 mg から実施例 7 4 7 と同様の反応をし、標題化合物 9 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.96(s, 3H), 4.60(s, 2H), 6.93(d, J=4.0Hz, 1H), 7.04-7.12(m, 2H), 7.14-7.21(m, 2H), 7.24-7.30(m, 6H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.43(d, J=4.0Hz, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.90(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.01-8.07(m, 3H), 8.14(d, J=1.6Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

#### 実施例 7 4 9



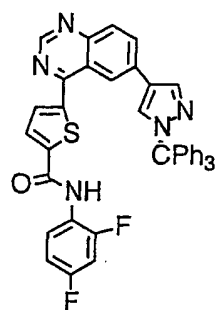


5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 [2- (3-メトキシフェニル) 2-オキソエチル] メチルアミド

5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸メチルアミド (実施例 745 化合物) 50 mg をテトラヒドロフラン 5 mL に溶解し、リチウムビストリメチルシリルアミド 1.0 M 0.07 mL を氷冷攪拌下加えて 0.5 時間攪拌した。氷冷攪拌下、3-メトキシフェナシルプロマイド 80 mg のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液を加えて 1.5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 17 mg を得た <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.98(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.65(s, 2H), 6.94(d, J=4.0Hz, 1H), 7.04-7.10(m, 2H), 7.14-7.18(m, 1H), 7.24-7.30(m, 6H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.39-7.57(m, 6H), 7.59(s, 1H), 7.89(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=1.8Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

実施例 750



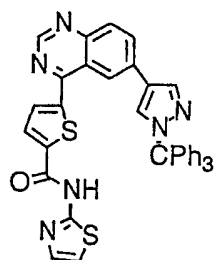
5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]  
チオフエン-2-カルボン酸 (2,4-ジフルオロフェニル) アミド

5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸(2,4-ジフルオロフェニル)アミド(製造例383化合物)100mgと1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸100mgから実施例9と同様の反応(反応溶媒にはジメチルスルホキシド3mL,水1mLを使用)をし、標題化合物122mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.92-6.99(m, 2H), 7.20-7.28(m, 6H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.77-7.80 (m, 2H), 7.84(d, J=4.0Hz, 1H), 7.86-7.89(m, 1H), 7.99(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.07(d, J=1.2Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.35-8.43(m, 1H), 8.46(d, J=1.2Hz, 1H), 9.25(s, 1H)

実施例751



5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]  
チオフエン-2-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド

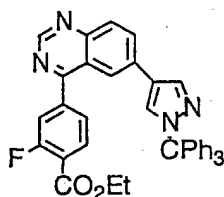
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド(製造例384化合物)39mgと1-トリチル-1H-4-

ピラゾリルボロン酸 43 mg から実施例 9 と同様の反応（反応溶媒にはジメチルスルホキシド 3 mL, 水 1 mL を使用）をし、標題化合物 38 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14-7.19(m, 7H), 7.34-7.45(m, 10H), 7.54-7.58(m, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(d, J=0.6Hz, 1H), 8.20(d, J=4.0Hz, 1H), 8.31(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.37(d, J=0.6Hz, 1H), 8.57(d, J=1.8Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

#### 実施例 752



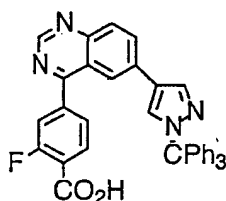
2-フルオロ-4-〔6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル〕安息香酸 エチルエステル

4-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル（製造例 385 化合物）0.64 g と 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 1.02 g とフッ化カリウム 0.34 g、パラジウム（II）アセテート 43 mg と 2-(ジ-*t*-ブチルフォスフィノ)ピフェニル 0.11 g、*N,N*-ジメチルホルムアミド 20 mL、水 2 mL を窒素雰囲気下 70℃ で 24 時間加熱した。水を加えて濾過後、濾取した結晶を水で洗浄した。結晶をジクロロメタンに溶解させてさらに水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 0.82 g（淡黄色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.47(t, J=7.2Hz, 3H), 4.48(q, J=7.2Hz, 2H), 7.14-7.24(m, 6H), 7.29-7.37(m, 9H), 7.56-7.64(m, 2H), 7.70(s, 1H), 7.96-8.02(m, 3H), 8.07-8.15(m, 2H), 9.33(s, 1H)

#### 実施例 753



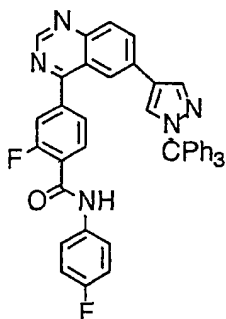
2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル]安息香酸

2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル]安息香酸 エチルエステル(実施例752化合物) 0.82 g をエタノール-水(2:1)の混合溶媒 30 mL に溶かし、水酸化リチウム 0.11 g を加え、5時間加熱還流した。氷冷下反応液を中和した。ジクロロメタンで抽出し、エタノール-エーテルから再結晶し、標題化合物 570 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.11-7.17(m, 6H), 7.33-7.42(m, 9H), 7.62-7.66(m, 2H), 7.88-7.95(m, 1H), 7.96(s, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.09(d, J=1.8Hz, 1H), 9.20(s, 1H), 8.29(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 9.30(s, 1H)

実施例754



2-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)-4-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ベンズアミド

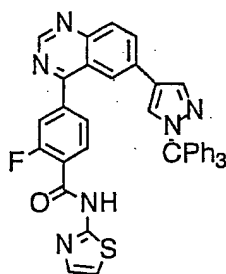
製造例387と同様の方法で、2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル]安息香酸(実施例753化合物)

100mgと4-フルオロフェニルアミン19mgから標題化合物62mgを得た。

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.08-7.15(m, 2H), 7.15-7.23(m, 6H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.65-7.72(m, 4H), 7.74(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.97(d, J=0.8Hz, 1H), 8.00(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.01-8.05(m, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.37(t, J=8.0Hz, 1H), 8.46-8.54(m, 1H), 9.34(s, 1H)

### 实施例 7 5 5



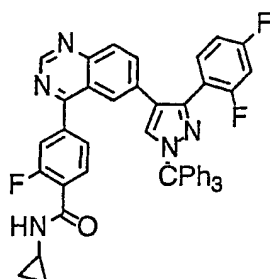
2-フルオロ-N-チアゾール-2-イル-4-[6-(1-トリチル-1H-ピ  
ラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ベンズアミド

製造例 387 と同様の方法で、2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル]安息香酸(実施例 753 化合物) 100mg と 2-アミノチアゾール 17.4mg から(後処理は、反応液を酢酸エチルで希釈して析出する結晶を濾過した)標題化合物 42mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR.(DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 7.10-7.17(m, 6H), 7.31-7.42(m, 10H), 7.58 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.76-7.86(m, 2H), 7.96 (t, J=7.6Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.31 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 9.34(s, 1H)

### 实施例 7 5 6



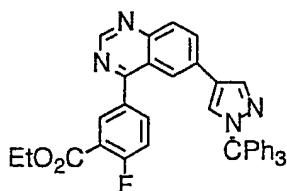
N-シクロプロピル-4-〔6-〔3-(2、4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル〕キナゾリン-4-イル〕-2-フルオロベンズアミド

4-(6-クロロキナゾリン-4-イル) N-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミド (製造例 387 化合物) 0.1 g と 3-(2、4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 172 化合物) 0.36 g から実施例 752 と同様の反応により、標題化合物 19 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.20-1.30(m, 4H), 2.97-3.05(m, 1H), 6.66-6.74(m, 1H), 6.84-6.93(m, 2H), 7.19-7.28(m, 6H), 7.30-7.40(m, 11H), 7.62(s, 1H), 7.67(d, J=2.0Hz, 1H), 7.83(d, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(t, J=8.0Hz, 1H), 9.30(s, 1H)

実施例 757



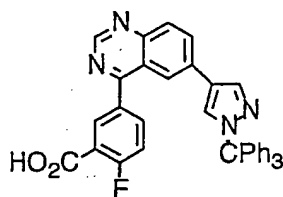
2-フルオロ-5-〔6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル〕安息香酸 エチルエステル

5-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル (製造例 388 化合物) 0.9 g と 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 1.45 g から実施例 752 と同様の反応により、標題化合物 1.02 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.47(t, J=7.2Hz, 3H), 4.48(q, J=7.2Hz, 2H), 7.16-7.24(m, 6H), 7.30-7.38(m, 10H), 7.72(d, J=0.8Hz, 1H), 7.95-7.80(m, 3H), 8.05(d, J=1.6Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.42(dd, J=6.8, 1.6Hz, 1H), 9.31(s, 1H)

## 実施例 7 5 8



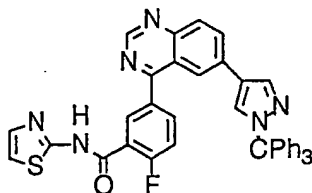
2-フルオロ-5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル]安息香酸

2-フルオロ-5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル]安息香酸 エチルエステル(実施例757化合物) 0.94 g から 製造例310と同様の反応により、標題化合物 0.69 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.10-7.16(m, 6H), 7.33-7.42(m, 9H), 7.51-7.58(m, 1H), 7.99(s, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=2.0Hz, 1H), 8.09-8.15(m, 1H), 8.19(s, 1H), 8.28-8.33(m, 2H), 9.29(s, 1H)

## 実施例 7 5 9



2-フルオロ-N-チアゾール-2-イル-5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ベンズアミド

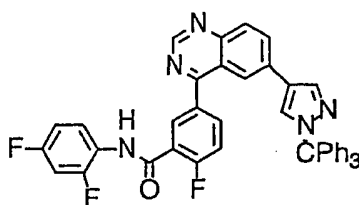
製造例387と同様の方法で、2-フルオロ-5-[6-(1-トリチル-1H-

ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル] 安息香酸 (実施例 758 化合物) -  
100 mg と 2-アミノチアゾール 17.4 mg から標題化合物 48 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.08(d, J=3.6Hz, 1H), 7.16-7.22(m, 6H), 7.28-7.34(m, 9H), 7.47(dd, J=11.4, 8.6Hz, 1H), 7.56(d, J=3.6Hz, 1H), 7.72(d, J=0.8Hz, 1H), 7.99(d, J=0.8Hz, 1H), 7.98-8.11(m, 4H), 8.68(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 9.32(s, 1H)

実施例 760



N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-5-[6-(1-トリチル  
-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ベンズアミド

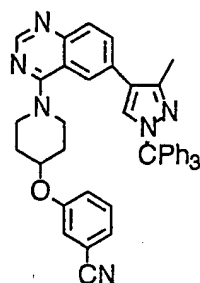
5-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)  
-2-フルオロベンズアミド (製造例 393 化合物) 72 mg と 1-トリチル-  
1H-4-ピラゾリルボロン酸 93 mg から実施例 752 同様の反応により、標題  
化合物 68 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.92-7.00(m, 2H), 7.16-7.22(m, 6H), 7.28-7.34(m, 9H), 7.44(dd, J=11.6, 8.4Hz, 1H),  
7.73(d, J=0.8Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=0.8Hz, 1H), 8.01-8.06(m,  
1H), 8.07(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=8.6Hz, 1H), 8.42-8.50(m, 1H), 8.65(dd, J=7.4,  
2.2Hz, 1H), 8.70-8.78(m, 1H), 9.32(s, 1H)

実施例 761





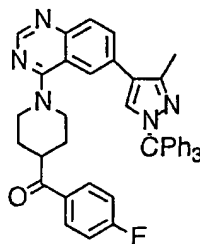
3 - {1 - [6 - (3-メチル-1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン-4-イルオキシ} ベンゾニトリル

3 - [1 - (6-プロモキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] - ベンゾニトリル (製造例 394 化合物) 81 mg と 3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 92 mg から実施例 9 と同様の反応をし、標題化合物 93 mg を得た

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.90-2.07(m, 2H), 2.15-2.24(m, 2H), 2.52(s, 3H), 3.65-3.72(m, 2H), 3.97-4.03 (m, 2H), 4.64-4.69(m, 1H), 7.18-7.36(m, 18H), 7.39-7.43(m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.72(s, 1H)

実施例 762

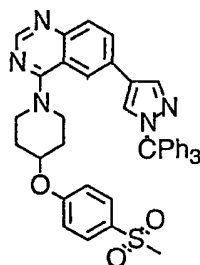


(4-フルオロフェニル) - {1 - [6 - (3-メチル-1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン [1 - (6-プロモキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-イル] - (4-フルオロフェニル) メタノン (製造例 395 化合物) 53 mg と 3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 61 mg から実施例 9 と同様の反応をし、標題化合物 74 mg を得た

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.02-2.11(m, 4H), 2.51(s, 3H), 3.23-3.31(m, 2H), 3.55-3.63(m, 1H), 4.35-4.40(m, 2H), 7.18-7.25(m, 8H), 7.29-7.36(m, 9H), 7.48(s, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.83-7.87(m, 2H), 8.03-8.08(m, 2H), 8.72(s, 1H)

### 実施例 7 6 3



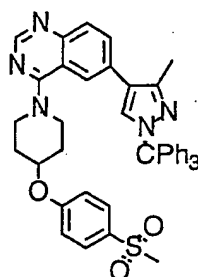
4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キナゾリン(製造例397化合物) 80mgと1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 80mgから実施例9と同様の反応をし、標題化合物 102mgを得た

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.98-2.07(m, 2H), 2.16-2.26(m, 2H), 3.06(s, 3H), 3.65-3.74(m, 2H), 3.97-4.06(m, 2H), 4.74-4.80(m, 1H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.19-7.24(m, 6H), 7.31-7.37(m, 9H), 7.70(d, J=1.0Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 7.86(d, J=8.8Hz, 1H), 7.88(d, J=1.7Hz, 1H), 7.89-7.93(m, 2H), 8.01(d, J=1.0Hz, 1H), 8.71(s, 1H)

### 実施例 7 6 4



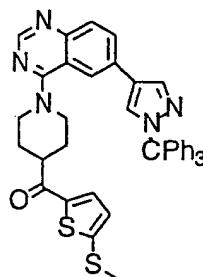
4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キナゾリン(製造例397化合物)80mgと3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例30化合物)83mgから実施例9と同様の反応をし、標題化合物126mgを得た

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.98-2.10(m, 2H), 2.18-2.27(m, 2H), 2.52(s, 3H), 3.05(s, 3H), 3.66-3.74(m, 2H), 3.97-4.04(m, 2H), 4.74-4.80(m, 1H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.20-7.25(m, 6H), 7.31-7.36(m, 9H), 7.49(s, 1H), 7.73(dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.85(d, J=2.2Hz, 1H), 7.87(d, J=8.6Hz, 1H), 7.89-7.93(m, 2H), 8.73(s, 1H)

実施例765



(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-{1-[6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペリジン-4-イル}  
メタノン

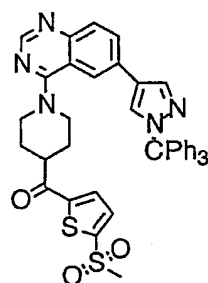
[1-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)メタノン(製造例391化合物)100m

gと1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸103mgから実施例9と同様の反応により、標題化合物159mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.97-2.13(m, 4H), 2.63(s, 3H), 3.19-3.27(m, 2H), 3.34-3.42(m, 1H), 4.32-4.40 (m, 2H), 6.98(d, J=4.0Hz, 1H), 7.19-7.24(m, 6H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.65(d, J=4.0Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.81(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.85(d, J=1.8Hz, 1H), 7.85(d, J=8.8Hz, 1H), 8.01(d, J=0.8Hz, 1H), 8.69(s, 1H)

#### 実施例766



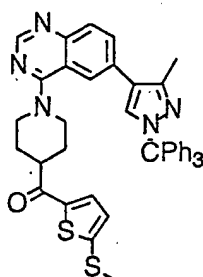
(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) - {1 - [6 - (1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン

(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) - {1 - [6 - (1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン (実施例765化合物) 159mg、オキソン288mgから製造例43と同様の反応により、標題化合物87mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.03-2.13(m, 4H), 3.24(s, 3H), 3.23-3.30(m, 2H), 3.39-3.47(m, 1H), 4.32-4.40 (m, 2H), 7.19-7.24(m, 6H), 7.32-7.38(m, 9H), 7.69(d, J=0.6Hz, 1H), 7.76(s, 2H), 7.81(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.84-7.88(m, 2H), 8.01(d, J=0.6Hz, 1H), 8.70(s, 1H)

#### 実施例767



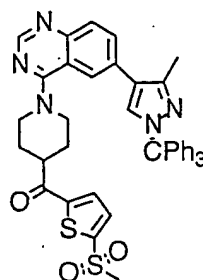
(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) - {1- [6- (3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン

[1- (6-ブロモキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-イル] - (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) メタノン (製造例 391 化合物) 100 mg と 3-メチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 110 mg から実施例 9 と同様の反応により、標題化合物 154 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.97-2.15(m, 4H), 2.50(s, 3H), 2.63(s, 3H), 3.18-3.28(m, 2H), 3.33-3.42(m, 1H), 4.34-4.41 (m, 2H), 6.97 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.19-7.24(m, 6H), 7.30-7.36(m, 9H), 7.47(s, 1H), 7.65 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.83(d, J=1.8Hz, 1H), 7.85(d, J=8.6Hz, 1H), 8.71(s, 1H)

実施例 768



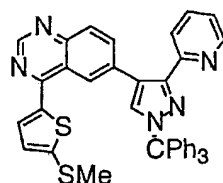
(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) - {1- [6- (3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン

(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) - {1-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン (実施例767化合物) 154mg、オキソン270mgから製造例43と同様の反応により、標題化合物59mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.04-2.15(m, 4H), 2.51(s, 3H), 3.24(s, 3H), 3.24-3.30(m, 2H), 3.38-3.47(m, 1H), 4.34-4.41 (m, 2H), 7.20-7.24(m, 6H), 7.30-7.36(m, 9H), 7.49(s, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H), 7.76(brs, 2H), 7.83(d, J=1.9Hz, 1H), 7.86(d, J=8.8Hz, 1H), 8.72(s, 1H)

#### 実施例769



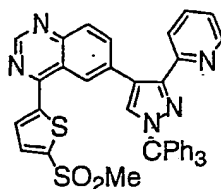
4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) - 6-[3-(ピリジン-2-イル) - 1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] キナゾリン

6-ブプロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル] キナゾリン (製造例100化合物) 135mgと3-(2-ピリジル) - 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例166化合物) 345mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物224mgを黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.60(s, 3H), 6.92(d, J=4.0Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 17H), 7.38(s, 1H), 7.23(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.79(m, 1H), 7.89(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 1H), 8.49(ddd, J=4.8, 1.6, 0.8Hz, 1H), 8.53(d, J=5.6Hz, 1H), 9.13(s, 1H)

#### 実施例770



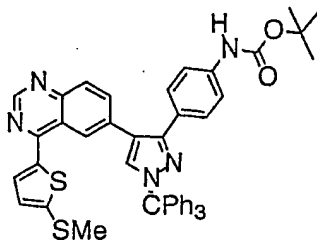
4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン(実施例769化合物) 222mgから製造例59と同様の方法で、標題化合物204mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.25(s, 3H), 7.25(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.48(d, J=4.0Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.62(d, J=4.0Hz, 1H), 7.74(ddd, J=8.0, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.81(m, 1H), 7.96(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.46(m, 2H), 9.23(s, 1H)

実施例771



(4-{4-[4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)キナゾリン-6-イル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル}フェニル)カルバミン酸t-ブチルエステル

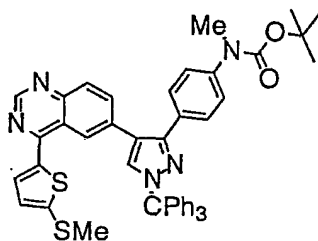
6-ブromo-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン(製造例100化合物) 270mgとメチル 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル]ベンゾエート及びエチル 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル

ー1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1-トリチル-1H-3-ピラゾリル] ベンゾエートの混合物1.1gから、実施例375と同様の反応工程により、標題化合物215mgを黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.52(s, 9H), 2.58(s, 3H), 6.54(brs, 1H), 6.79(d, J=4.0Hz, 1H), 6.86(d, J=4.0Hz, 1H), 7.22-7.40(m, 15H), 7.42(d, J=8.8Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 7.83(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.8Hz, 1H), 8.19(d, J=1.2Hz, 1H), 9.11(s, 1H)

#### 実施例772



メチル (4- {4- [4- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) キナゾリン-6-イル] -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル} フェニル) カルバミン酸 t-ブチルエステル

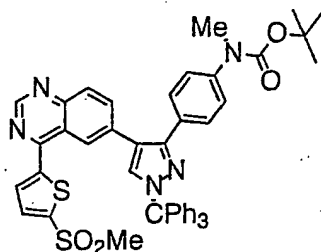
(4- {4- [4- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) キナゾリン-6-イル] -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル} フェニル) カルバミン酸 t-ブチルエステル (実施例771化合物) 213mgから実施例358と同様の方法で、標題化合物209mgを淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.22(s, 9H), 2.60(s, 3H), 3.26(s, 3H), 6.90(m, 2H), 7.20-7.40(m, 17H), 7.46(d, J=8.4Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 8.24(d, J=2.0Hz, 1H), 9.13(s, 1H)

#### 実施例773





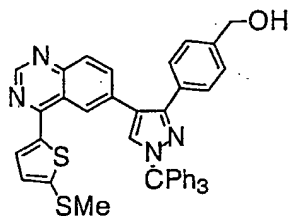
メチル (4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } フェニル ) カルバミン酸 t - ブチルエステル

メチル (4 - { 4 - [ 3 - ( 5 - メチルスルファニルチオフェン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } フェニル ) カルバミン酸 t - ブチルエステル (実施例 7 7 2 化合物) 2 0 7 m g から製造例 5 9 と同様の方法で、標題化合物 1 7 0 m g を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.45(s, 9H), 3.20(s, 3H), 3.27(s, 3H), 6.93(d, J=4.0Hz, 1H), 7.22-7.40(m, 17H), 7.46(d, J=8.4Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.61(d, J=4.0Hz, 1H), 7.92(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=1.2Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

実施例 7 7 4



( 4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルファニルチオフェン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } フェニル ) メタノール

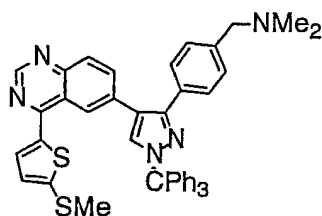
実施例 7 7 1 の合成過程で得られた 4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルファニルチオフェン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } 安息香酸メチルエステル及び 4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルファ

ニルチオフェン-2-イル) キナゾリン-6-イル] -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル} 安息香酸エチルエステルの混合物 238mg から実施例 359 と同様の方法で、標題化合物 126mg を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.60(s, 3H), 4.72(s, 2H), 6.81(d, J=4.0Hz, 1H), 6.83(d, J=4.0Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.34(m, 11H), 7.50(d, J=8.0Hz, 2H), 7.55(s, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 8.20(d, J=1.6Hz, 1H), 9.12(s, 1H)

実施例 775



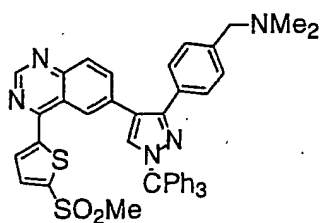
ジメチル (4- {4- [4- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) キナゾリン-6-イル] -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル} ベンジル) アミン

(4- {4- [4- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) キナゾリン-6-イル] -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル} フェニル) メタノール (実施例 774 化合物) 124mg から実施例 360 と同様の方法で、標題化合物 94mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.24(s, 6H), 2.60(s, 3H), 3.25(s, 2H), 6.78(d, J=4.0Hz, 1H), 6.81(d, J=4.0Hz, 1H), 7.25(m, 8H), 7.34(m, 9H), 7.45(d, J=8.4Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 7.84(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 8.20(d, J=1.6Hz, 1H), 9.12(s, 1H)

実施例 776



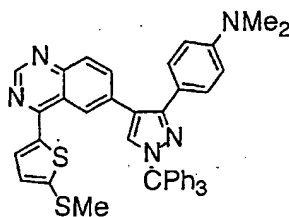
ジメチル (4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } ベンジル ) アミン

ジメチル (4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルファニルチオフェン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } ベンジル) アミン (実施例 775 化合物) 92 mg から製造例 59 と同様の方法で、標題化合物 77 mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.23(s, 6H), 3.22(s, 3H), 3.45(s, 2H), 6.85(d, J=4.0Hz, 1H), 7.26(m, 6H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 7.34(m, 9H), 7.44(d, J=8.0Hz, 2H), 7.49(d, J=4.0Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.92(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.05(d, J=8.4Hz, 1H), 8.13(d, J=2.0Hz, 1H), 9.22(s, 1H)

#### 実施例 777



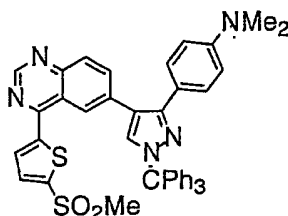
ジメチル (4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルファニルチオフェン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } フェニル) アミン

6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン (製造例 100 化合物) 135 mg と 3-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 169 化合物) 379 mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 147 mg を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.60(s, 3H), 2.96(s, 6H), 6.71(d, J=8.8Hz, 2H), 6.74(d, J=4.0Hz, 1H), 6.85(d, J=4.0Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.36(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.86(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 1H), 8.26(d, J=1.6Hz, 1H), 9.11(s, 1H)

## 実施例 778



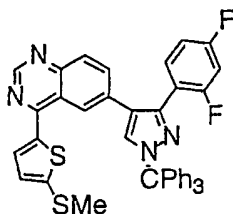
ジメチル (4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルホニルチオフエン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } フェニル ) アミン

ジメチル (4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルファニルチオフエン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } フェニル) アミン (実施例 777 化合物) 145 mg から製造例 59 と同様の方法で、標題化合物 113 mg を黄褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.98(s, 6H), 3.22(s, 3H), 6.72(d, J=8.8Hz, 2H), 6.87(d, J=4.0Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.34(m, 11H), 7.42(d, J=4.0Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.93(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.20(d, J=1.6Hz, 1H), 9.20(s, 1H)

## 実施例 779



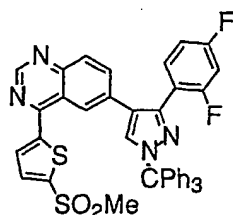
6 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール -

4-イル] - 4 - (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) キナゾリン  
 6-プロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル] キナゾリン (製  
 造例100化合物) 169mgと3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリ  
 チル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例172化合物) 580mgから実施  
 例29と同様の反応により、標題化合物196mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.62(s, 3H), 6.82(d, J=4.0Hz, 1H), 6.83(m, 1H), 6.87(d, J=4.0Hz, 1H), 6.98(m, 1H),  
 7.23(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.49(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.80(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.96(d,  
 J=8.8Hz, 1H), 8.12(d, J=1.6Hz, 1H), 9.12(s, 1H)

実施例780

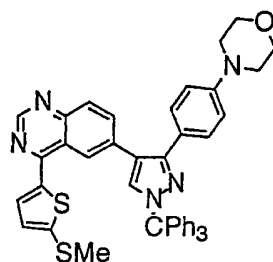


6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-  
4-イル] - 4 - (5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) キナゾリン  
 6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-  
 4-イル] - 4 - (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) キナゾリン (実  
 施例779化合物) 194mgから製造例59と同様の方法で、標題化合物203  
 mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.25(s, 3H), 6.83(m, 1H), 6.93(d, J=4.0Hz, 1H), 7.02(m, 1H), 7.24(m, 6H), 7.35(m, 9H),  
 7.50(m, 1H), 7.57(d, J=4.0Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.88(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.04(m, 2H),  
 9.23(s, 1H)

実施例781



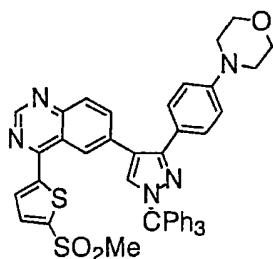
4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン(製造例100化合物)101mgと3-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例170化合物)312mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物160mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.60(s, 3H), 3.16(t, J=4.4Hz, 4H), 3.87(t, J=4.4Hz, 4H), 6.83(d, J=4.0Hz, 1H), 6.84(d, J=4.0Hz, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.26(m, 6H), 7.32(m, 9H), 7.41(d, J=8.8Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.85(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.96(d, J=8.8Hz, 1H), 8.24(d, J=1.6Hz, 1H), 9.11(s, 1H)

実施例782



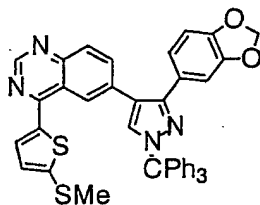
4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]キナゾリン(実施例781化合物)158mgから製造例59と同様の方法で、標題化合物133mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 3.18(t, J=4.4Hz, 4H), 3.23(s, 3H), 3.88(t, J=4.4Hz, 4H), 6.88(d, J=4.0Hz, 1H), 6.91(d, J=8.8Hz, 2H), 7.26(m, 6H), 7.34(m, 9H), 7.39(d, J=8.8Hz, 2H), 7.55(d, J=4.0Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.92(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(d, J=2.0Hz, 1H), 9.21(s, 1H)

### 实施例 783



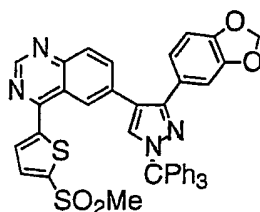
6- (3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-1-トリチル-1 H-ピラ  
ゾール-4-イル) -4- (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) キナ  
ゾリン

6-プロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン(製造例100化合物) 135mgと3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 474mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物70mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 2.61(s, 3H), 5.95(s, 2H), 6.81(d, J=8.4Hz, 1H), 6.89(d, J=4.0Hz, 1H), 6.98(m, 2H), 7.25(m, 6H), 7.34(m, 9H), 7.54(s, 1H), 7.83(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 2H), 8.25(d, J=1.6Hz, 1H), 9.13(s, 1H)

### 实施例 784



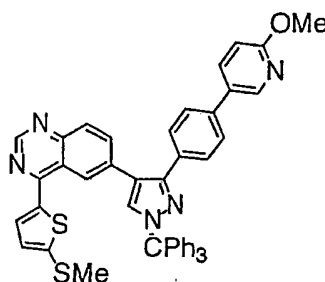
6-(3-(4-(6-methylsulfonylthien-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrazole-4-yl-4-(5-methylsulfonylthien-2-yl)quinazolin

6-(3-(4-(6-methylsulfonylthien-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrazole-4-yl-4-(5-methylsulfonylthien-2-yl)quinazolin (実施例 783 化合物) 68 mg から製造例 59 と同様の方法で、標題化合物 48 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.25(s, 3H), 5.98(s, 2H), 6.81(d, J=8.4Hz, 1H), 6.98(m, 2H), 7.07(d, J=4.0Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.57(s, 1H), 7.60(d, J=4.0Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(d, J=1.6Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

実施例 785



6-{3-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrazole-4-yl-4-(5-methylsulfonylthien-2-yl)quinazolin

6-ブromo-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン (製造例 100 化合物) 101 mg と 3-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-1H-pyrazol-5-yl-4-pyrazolylboronic acid (製造例 173 化合物)

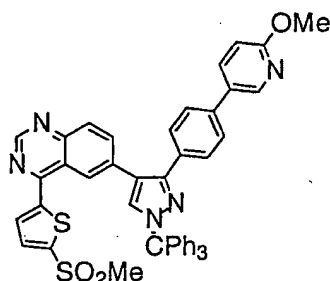


326 mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物175 mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.52(s, 3H), 3.98(s, 3H), 6.61(d, J=4.0Hz, 1H), 6.82(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 6.86(d, J=4.0Hz, 1H), 7.27(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.53(d, J=8.4Hz, 2H), 7.57(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H), 7.77(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.88(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.4Hz, 1H), 8.25(d, J=1.6Hz, 1H), 8.39(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 9.13(s, 1H)

#### 実施例786



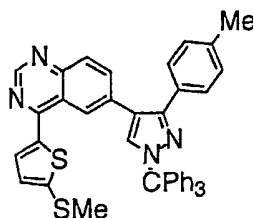
6-{3-[4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン

6-{3-[4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)キナゾリン(実施例785化合物)173 mgから製造例59と同様の方法で、標題化合物159 mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.15(s, 3H), 3.97(s, 3H), 6.84(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 6.92(d, J=4.0Hz, 1H), 7.27(m, 6H), 7.34(d, J=4.0Hz, 1H), 7.36(m, 9H), 7.57(m, 5H), 7.79(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.95(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(d, J=1.6Hz, 1H), 8.37(dd, J=2.8, 0.8Hz, 1H), 9.24(s, 1H)

#### 実施例787



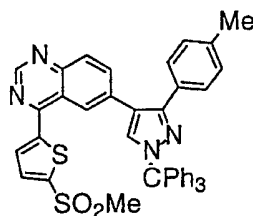
4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-(3-p-トリル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン

6-ブromo-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル] キナゾリン (製造例 100 化合物) 169 mg と 3-p-トリル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 176 化合物) 555 mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 260 mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.38(s, 3H), 2.60(s, 3H), 6.71(d, J=4.0Hz, 1H), 6.75(d, J=4.0Hz, 1H), 7.18(dd, J=8.4, 0.4Hz, 2H), 7.26(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.39(d, J=8.0Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.85(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.8Hz, 1H), 8.18(d, J=1.6Hz, 1H), 9.12(s, 1H)

実施例 788



4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-(3-p-トリル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン

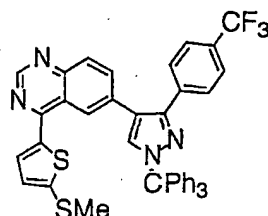
4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-(3-p-トリル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン (実施例 787 化合物) 258 mg から製造例 59 と同様の方法で、標題化合物 250 mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 3.20(s, 3H), 6.75(d, J=4.0Hz, 1H), 7.20(d, J=8.0Hz, 2H), 7.26(m, 6H),

7.35(m, 9H), 7.38(d, J=8.0Hz, 2H), 7.44(d, J=4.0Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.92(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=1.6Hz, 1H), 9.22(s, 1H)

#### 実施例 789



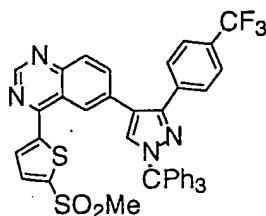
4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-トリフル  
ロオロメチルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリ  
ン

6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン(製  
造例100化合物)169mgと3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-  
トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例177化合物)747mgから  
実施例29と同様の反応により、標題化合物287mgを黄色アモルファスとして  
得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.58(s, 3H), 6.77(d, J=3.6Hz, 1H), 6.79(d, J=4.0Hz, 1H), 7.26(m, 6H), 7.35(m, 9H),  
7.57(s, 1H), 7.64(m, 4H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(d,  
J=1.6Hz, 1H), 9.14(s, 1H)

#### 実施例 790



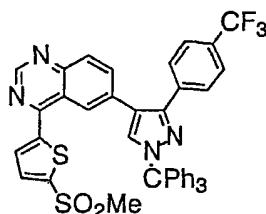
4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-トリフル  
ロオロメチルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]キナゾリン(実施例789化合物) 285mgから製造例59と同様の方法で、標題化合物 262mgを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.23(s, 3H), 6.87(d, J=4.0Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.36(m, 9H), 7.48(d, J=4.0Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.64(m, 4H), 7.92(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.09(m, 2H), 9.25(s, 1H)

実施例791



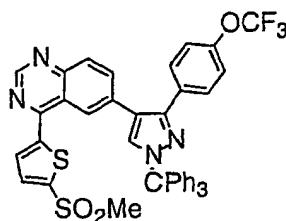
4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン(製造例100化合物) 169mgと3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例178化合物) 643mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物 280mgを黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.60(s, 3H), 6.83(d, J=4.0Hz, 1H), 6.87(d, J=4.0Hz, 1H), 7.20(dd, J=8.8, 0.8Hz, 2H), 7.23-7.38(m, 15H), 7.55(m, 3H), 7.84(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.19(d, J=2.0Hz, 1H), 9.15(s, 1H)

実施例792



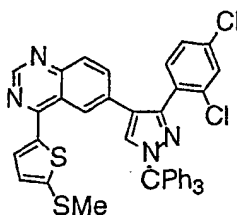
4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-トリフル  
オロメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリ  
ン

4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-トリフ  
ルオロメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾ  
リン(実施例791化合物) 278mgから製造例59と同様の方法で、標題化合  
物257mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.24(s, 3H), 6.94(d, J=4.4Hz, 1H), 7.22(d, J=8.0Hz, 1H), 7.25(m, 7H), 7.36(m, 9H),  
7.54(m, 4H), 7.91(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=1.6Hz, 1H),  
9.25(s, 1H)

実施例793



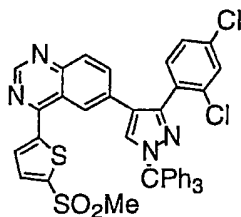
6-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4  
-イル]-4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン(製  
造例100化合物) 135mgと3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチ  
ル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例179化合物) 653mgから実施例  
29と同様の反応により、標題化合物156mgを黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.64(s, 3H), 6.65(d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 6.93(d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 7.22-7.38(m, 16H), 7.41(d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.80(dd,  $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.95(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.99(d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 9.10(s, 1H)

#### 実施例 794



6-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチオフエン-2-イル)キナゾリン

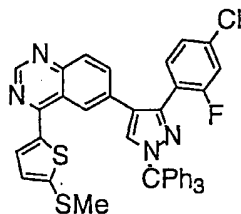
6-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルファニルチオフエン-2-イル)キナゾリン

(実施例 793 化合物) 154 mg から製造例 59 と同様の方法で、標題化合物 148 mg を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.26(s, 3H), 6.77(d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 7.22-7.38(m, 16H), 7.42(d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.63(d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.87(dd,  $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.91(d,  $J=1.2$ Hz, 1H), 8.03(d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 9.21(s, 1H)

#### 実施例 795



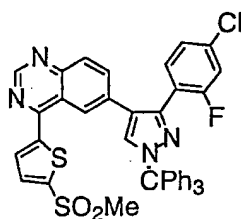
6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルファニルチオフエン-2-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン(製造例100化合物) 169mgと3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例180化合物) 724mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物234mgを黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.63(s, 3H), 6.75(d, J=4.0Hz, 1H), 6.90(d, J=4.0Hz, 1H), 7.12(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.22-7.38(m, 16H), 7.45(dd, J=8.4, 7.6Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.81(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 8.10(d, J=1.6Hz, 1H), 9.12(s, 1H)

実施例796



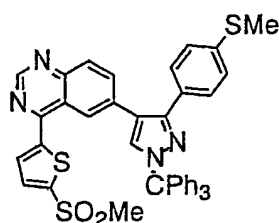
6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン

6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)キナゾリン(実施例795化合物) 232mgから製造例59と同様の方法で、標題化合物222mgを黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.25(s, 3H), 6.88(d, J=4.0Hz, 1H), 7.11(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.22-7.38(m, 16H), 7.48(dd, J=8.0, 7.6Hz, 1H), 7.61(d, J=4.0Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.88(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

実施例797

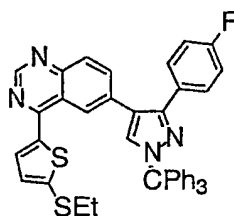


6 - [3 - (4 - メチルスルファニルフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (5 - メチルスルホニルチオフエン - 2 - イル) キナゾリン  
 6 - プロモ - 4 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] キナゾリン (製造例 101 化合物) 140 mg と 3 - [4 - (メチルスルファニル) フェニル] - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 26 化合物) 253 mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 300 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.50(s, 3H), 3.24(s, 3H), 6.84(d, J=4.0Hz, 1H), 7.22-7.38(m, 15H), 7.42(d, J=8.0Hz, 2H), 7.48(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.92(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=8.4Hz, 1H), 8.10(d, J=2.0Hz, 1H), 9.22(s, 1H)

実施例 798



4 - (5 - エチルスルファニルチオフエン - 2 - イル) - 6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] キナゾリン  
 6 - プロモ - 4 - (5 - エチルスルファニルチオフエン - 2 - イル) キナゾリン (製造例 400 化合物) 176 mg と 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 291 mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 270 mg を黄色アモルファスとして得た。

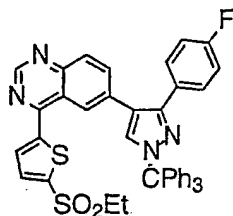
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.38(t, J=7.2Hz, 3H), 2.97(q, J=7.2Hz, 2H), 6.88(d, J=4.0Hz, 1H), 6.93(d, J=4.0Hz, 1H),



7.06(t, J=8.8Hz, 2H), 7.26(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.48(d, J=8.8Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.83(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.98(d, J=8.8Hz, 1H), 8.18(d, J=2.0Hz, 1H), 9.15(s, 1H)

#### 実施例 7 9 9



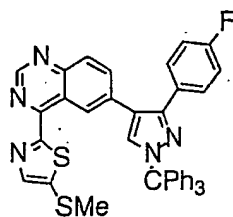
4-(5-エタンサルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

4-(5-エチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン (実施例 7 9 8 化合物) 2 6 8 m g から製造例 5 9 と同様の方法で、標題化合物 2 6 0 m g を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.40(t, J=7.2Hz, 3H), 3.28(q, J=7.2Hz, 2H), 6.96(d, J=4.0Hz, 1H), 7.07(t, J=8.8Hz, 2H), 7.26(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.46(d, J=8.8Hz, 1H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.52(d, J=4.0Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.90(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.10(d, J=2.0Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

#### 実施例 8 0 0



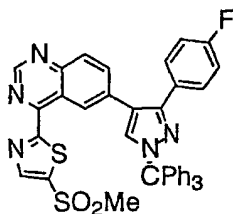
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)キナゾリン  
(製造例401化合物) 62mgと3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-  
1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例25化合物) 124mgから実施例29  
と同様の反応により、標題化合物65mgを黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.64(s, 3H), 6.97(t, J=8.8Hz, 2H), 7.27(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H),  
7.48(d, J=8.8Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.93(d, J=8.8Hz,  
1H), 9.20(s, 1H), 9.52(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H)

実施例801



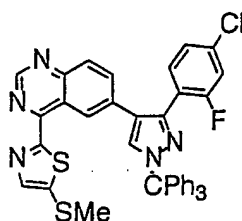
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)キナゾリン

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)キナゾリン(実施例  
800化合物) 63mgから製造例59と同様の方法で、標題化合物59mgを黄  
色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.30(s, 3H), 6.98(t, J=8.8Hz, 2H), 7.27(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.46(d, J=8.8Hz, 1H),  
7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.86(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 1H), 8.29(s,  
1H), 9.28(s, 1H), 9.42(dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H)

実施例802



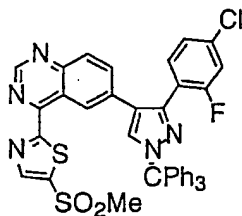
6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)キナゾリン (製造例401化合物) 169mgと3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例180化合物) 724mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物262mgを黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.64(s, 3H), 7.03(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.22(ddd, J=8.8, 2.0, 0.8Hz, 1H), 7.27(m, 6H), 7.36(m, 9H), 7.48(dd, J=8.4, 7.6Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.82(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.94(d, J=8.8Hz, 1H), 9.18(s, 1H), 9.43(d, J=2.0Hz, 1H)

実施例803



6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)キナゾリン

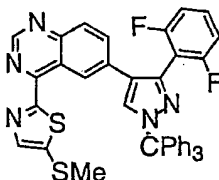
6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)キナゾリン (実施例802化合物) 260mgから製造例59と同様の方法で、標題化合

物 159mg を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.30(s, 3H), 7.02(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.26(m, 7H), 7.36(m, 9H), 7.49(dd, J=8.0, 7.6Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.87(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 9.26(s, 1H), 9.34(d, J=2.0Hz, 1H)

#### 実施例 804

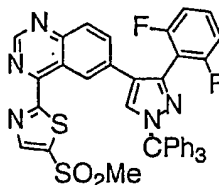


6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)キナゾリン  
6-プロモ-4-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)キナゾリン  
(製造例401化合物) 104mg と 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例211化合物) 287mg から  
実施例29と同様の反応により、標題化合物 111mg を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.63(s, 3H), 6.92(d, J=8.4Hz, 1H), 6.94(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(m, 7H), 7.36(m, 9H), 7.62(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H), 9.17(s, 1H), 9.46(d, J=2.0Hz, 1H)

#### 実施例 805



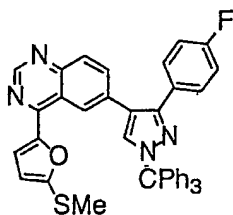
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-

4-イル] - 4 - (5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル) キナゾリン  
 6 - [3 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] - 4 - (5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル) キナゾリン (実施例 804 化合物) 109 mg から製造例 59 と同様の方法で、標題化合物 88 mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.29(s, 3H), 6.94(d, J=8.4Hz, 1H), 6.96(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(m, 7H), 7.36(m, 9H), 7.80(s, 1H), 7.87(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 9.25(s, 1H), 9.36(d, J=2.0Hz, 1H)

実施例 806



6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] - 4 - (5-メチルスルファニルフラン-2-イル) キナゾリン

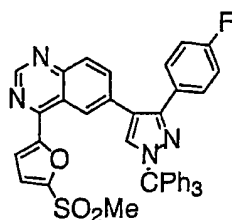
6-ブromo-4 - (5-メチルスルファニルフラン-2-イル) キナゾリン

(製造例 404 化合物) 92 mg と 3 - (4-フルオロフェニル) - 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 194 mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 103 mg を黄褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 6.49(d, J=3.6Hz, 1H), 6.97(t, J=8.8Hz, 2H), 7.27(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.48(d, J=8.8Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.74(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.69(d, J=2.0Hz, 1H), 9.19(s, 1H)

実施例 807



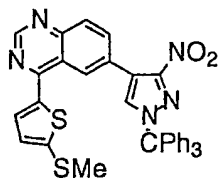
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルフラン-2-イル)キナゾリン

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルファニルフラン-2-イル)キナゾリン (実施例 806 化合物) 101 mg から製造例 59 と同様の方法で、標題化合物 73 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.08(s, 3H), 6.98(t, J=8.8Hz, 2H), 7.27(m, 8H), 7.35(m, 9H), 7.45(d, J=8.8Hz, 1H), 7.46(d, J=8.8Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.80(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.60(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.30(s, 1H)

実施例 808



4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-6-(3-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

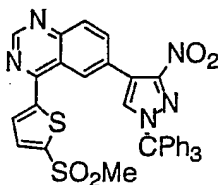
6-ブロモ-4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)キナゾリン (製造例 100 化合物) 56 mg と 3-ニトロ-4-トリブチルスタニル-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 406 化合物) 128 mg から実施例 96 と同様の反応により、標題化合物 14 mg を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.65(s, 3H), 7.13(d, J=4.0Hz, 1H), 7.20(m, 6H), 7.38(m, 9H), 7.54(s, 1H), 7.76(d,

J=4.0Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.59(d, J=1.6Hz, 1H), 9.21(s, 1H)

#### 実施例 809



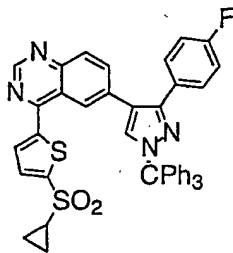
4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-(3-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

4-(5-メチルスルファニルチオフェン)-6-(3-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(実施例808化合物)13mgから製造例59と同様の方法で、標題化合物8mgを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.27(s, 3H), 7.20(m, 6H), 7.38(m, 9H), 7.56(s, 1H), 7.84(d, J=4.0Hz, 1H), 7.86(d, J=4.0Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.54(d, J=1.6Hz, 1H), 9.32(s, 1H)

#### 実施例 810



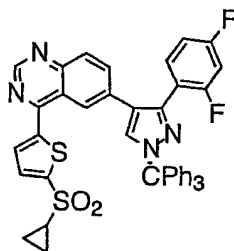
4-(5-シクロプロパンスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン  
6-ブromo-4-(5-シクロプロパンスルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン(製造例412化合物)146mgと3-(4-フルオロフェニル)-1-

トリチルー 1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 25 化合物）232mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 271mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.15(m, 2H), 1.45(m, 2H), 2.64(m, 1H), 6.93(d, J=4.0Hz, 1H), 7.08(t, J=8.8Hz, 2H), 7.26(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.46(d, J=8.8Hz, 1H), 7.48(d, J=8.8Hz, 1H), 7.52(d, J=4.0Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.90(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.10(d, J=1.6Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

実施例 811



4-(5-シクロプロパンスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチルー 1*H*-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

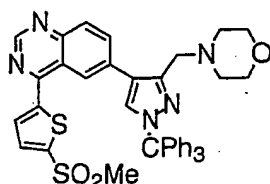
6-ブromo-4-(5-シクロプロパンスルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン（製造例 412 化合物）158mg と 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチルー 1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 172 化合物）653mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 304mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.16(m, 2H), 1.45(m, 2H), 2.66(m, 1H), 6.82(m, 1H), 6.93(d, J=4.0Hz, 1H), 7.01(m, 1H), 7.22-7.38(m, 15H), 7.51(m, 1H), 7.54(d, J=4.0Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.87(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.05(d, J=2.0Hz, 1H), 9.22(s, 1H)



### 实施例 8 1 2



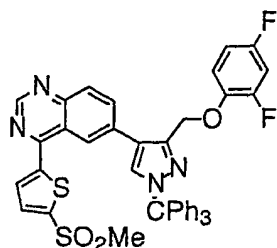
4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-(3-モルホリン-4-イルメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

実施例 255 の合成過程で得られた 6- (3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4- [5- (メチルスルホニル)-2-チエニル] キナゾリン 62 mg、*N*-プロモスクシンイミド 22 mg、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -アゾビスイソブチロニトリル 1 mg、四塩化炭素 5 mL の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を冷却し、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮した。6- (3-ブromoメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-4- (5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) キナゾリンの粗生成物 83 mg を黄色油状物として得た。この化合物とモルホリン 44  $\mu$ l、炭酸カリウム 30 mg、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド 5 mL の混合物を 80℃で 2.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取後、水 (x 2)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 36 mg を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 2.36(m, 4H), 3.29(s, 3H), 3.55(m, 4H), 3.65(s, 2H), 7.22(m, 6H), 7.34(m, 9H), 7.63(s, 1H), 7.80(d, J=4.0Hz, 1H), 7.83(d, J=4.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.58(d, J=1.6Hz, 1H), 9.27(s, 1H)

### 实施例 8 1 3



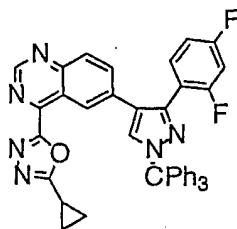
6-[3-(2,4-ジフルオロフェノキシメチル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン

実施例 812 の合成過程で得られた 6-(3-ブロモメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン 107 mg と 2,4-ジフルオロフェノール 23 mg を実施例 812 と同様の条件で反応させ、標題化合物 53 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.24(s, 3H), 5.30(s, 2H), 6.62(m, 1H), 6.80(m, 2H), 7.16(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.69(d, J=4.0Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.96(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.07(d, J=4.0Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.81(d, J=2.0Hz, 1H), 9.27(s, 1H)

実施例 814



4-(5-シクロプロピル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-(5-シクロプロピル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン (製造例 415 化合物) 282 mg と 3-(2,4-ジフルオロフ

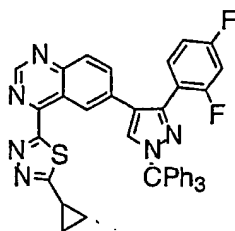
エニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 172 化合物)

1. 24 g から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 476 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.24-1.37(m, 4H), 2.31(m, 1H), 6.72(m, 1H), 6.93(m, 1H), 7.27(m, 6H), 7.37(m, 9H), 7.49(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.80(dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 7.99(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 9.17(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 9.38(s, 1H)

実施例 815



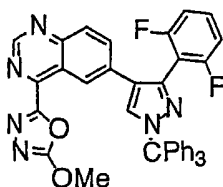
4 - (5 - シクロプロピル [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - 6 - [3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]  
キナゾリン

6 - ブロモ - 4 - (5 - シクロプロピル [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) キナゾリン (製造例 416 化合物) 106 mg と 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 172 化合物) 445 mg から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 195 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.22-1.36(m, 4H), 2.50(m, 1H), 6.70(m, 1H), 6.92(m, 1H), 7.27(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.48(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.78(dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 7.95(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 9.24(s, 1H), 9.40(d,  $J=1.6$ Hz, 1H)

実施例 816



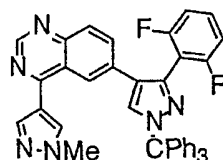
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メトキシ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-(5-メトキシ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン(製造例418化合物)69mgと3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例211化合物)210mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物143mgを黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.33(s, 3H), 6.92(d, J=8.4Hz, 1H), 6.94(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26-7.38(m, 16H), 7.78(s, 1H), 7.81(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 9.10(d, J=1.6Hz, 1H), 9.34(s, 1H)

実施例817



6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

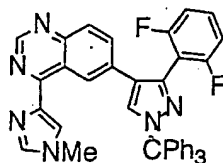
6-ブロモ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(製造例419化合物)58mgと3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例211化合物)186mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物126mgを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.98(s, 3H), 6.95(d, J=8.4Hz, 1H), 6.97(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.47(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.94(d,

$J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.02(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 9.13(s, 1H)

#### 実施例 8 1 8



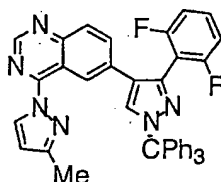
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キナゾリン (製造例 4 2 0 化合物) 1 4 1 mg と 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 2 1 1 化合物) 4 0 9 mg から実施例 2 9 と同様の反応により、標題化合物 2 1 6 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.77(s, 3H), 6.88(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.90(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.38(m, 16H), 7.40(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.69(dd,  $J=8.8$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.76(s, 1H), 7.84(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 9.10(s, 1H), 9.40(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 8 1 9



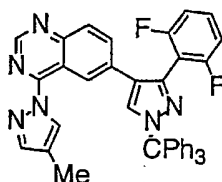
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)キナゾリン (製造例 4 2 1 化合物) 5 8 mg と 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 2 1 1 化合物) 1 8 7 mg から実施例 2 9 と同様の反応により、標題化合物 7 4 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.33(s, 3H), 6.29(d, J=2.8Hz, 1H), 6.86(d, J=8.0Hz, 1H), 6.88(d, J=8.0Hz, 1H), 7.24-7.38(m, 16H), 7.69(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.86(d, J=8.8Hz, 1H), 8.57(dd, J=2.8, 0.4Hz, 1H), 8.96(s, 1H), 9.39(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 実施例 8 2 0



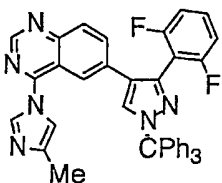
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(4-メチルピラゾール-1-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-(4-メチルピラゾール-1-イル)キナゾリン (製造例 4 2 2 化合物) 61mg と 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 2 1 1 化合物) 197mg から実施例 2 9 と同様の反応により、標題化合物 33mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.17(s, 3H), 6.91(d, J=8.4Hz, 1H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 7.24-7.38(m, 16H), 7.45(s, 1H), 7.74(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.95(s, 1H), 9.33(d, J=2.0Hz, 1H)

## 実施例 8 2 1



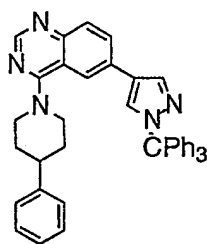
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)キナゾリン(製造例423化合物) 97mgと3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例211化合物) 280mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物32mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.26(s, 3H), 6.95(m, 3H), 7.24-7.38(m, 16H), 7.70(s, 1H), 7.80(d, J=1.2Hz, 1H), 7.85(m, 2H), 8.02(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 9.07(s, 1H)

#### 実施例822



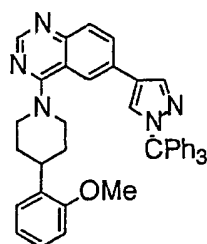
#### 4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)キナゾリン(製造例424化合物) 112mgと1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸162mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物167mgを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.87-2.05(m, 4H), 2.88(m, 1H), 3.20(m, 2H), 4.44(m, 2H), 7.18-7.34(m, 18H), 7.38(m, 2H), 7.68(d, J=0.8Hz, 1H), 7.82(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.85(d, J=8.8Hz, 1H), 7.89(d, J=1.2Hz, 1H), 8.04(d, J=0.8Hz, 1H), 8.70(s, 1H)

#### 実施例823



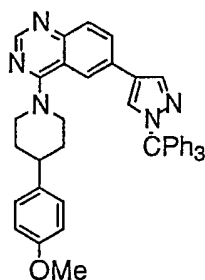
4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]キナゾリン(製造例425化合物) 88mgと1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸110mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物122mgを淡黄褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.63(m, 2H), 2.79(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.97(m, 2H), 4.40(m, 2H), 5.92(m, 1H), 6.93(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 6.98(ddd, J=7.2, 6.8, 1.2Hz, 1H), 7.20(m, 6H), 7.31(m, 9H), 7.46(m, 1H), 7.67(m, 2H), 7.79(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.84(d, J=8.4Hz, 1H), 7.96(d, J=1.6 Hz, 1H), 8.03(d, J=1.2Hz, 1H), 8.67(s, 1H)

実施例824



4-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]キナゾリン(製造例426化合物) 180mgと1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸220mgから実施例29と同様の反応により、標題化合物258mgを淡

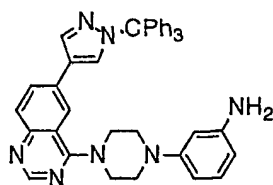


黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.83-2.03(m, 4H), 2.80(m, 1H), 3.18(m, 2H), 3.83(s, 3H), 4.43(m, 2H), 6.92(d, J=8.8Hz, 2H), 7.18-7.38(m, 15H), 7.46(m, 1H), 7.68(m, 2H), 7.83(m, 2H), 7.89(d, J=1.6Hz, 1H), 8.03(d, J=0.8Hz, 1H), 8.69(s, 1H)

#### 実施例 8 2 5



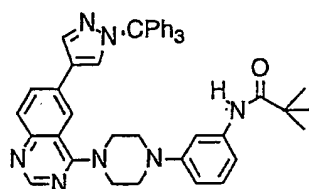
#### 3 - { 4 - [ 6 - ( 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } フェニルアミン

実施例 2 6 8 に記載の方法を用い 6 - ブロモ - 4 - クロロキナゾリン 2. 4 g と 1 - ( 3 - ニトロフェニル ) ピペラジン 2. 0 g、1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 4. 0 g から得られた 4 - [ 4 - ( 3 - ニトロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6 - ( 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) キナゾリン 3. 5 g をテトラヒドロフラン 2 l 中に溶解し 1 0 % パラジウム炭素 1 0 0 mg を加え常圧下 2 4 時間水素添加を行った。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去し標題化合物 2. 5 g を茶褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.35(m, 4H), 3.79 (m, 4H), 6.27-6.33(m, 2H), 6.42(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 7.10(t, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.38(m, 15H), 7.70(s, 1H), 7.79-7.92(m, 3H), 8.02(s, 1H), 8.71(s, 1H)

#### 実施例 8 2 6



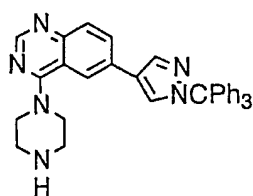
2, 2-ジメチル-N-(3-{4-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)プロピオンアミド

実施例 825 により得られた 3-{4-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニルアミン 100 mg、ピバロイルクロライド 30 mg、トリエチルアミン 50  $\mu$ l、N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL の混合物を室温で 15 分間攪拌した。混合物に水を加え酢酸エチルにより抽出後、有機層を飽和食塩水により水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し標題化合物 91 mg を無色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.31(s, 3H), 3.40(m, 4H), 3.88 (m, 4H), 6.72(dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.83(dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.38(m, 16H), 7.56(t,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.68(s, 1H), 7.80(dd,  $J=9.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.86(d, 9.0Hz, 1H), 7.91(d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.02(m, 2H), 8.72(s, 1H)

実施例 827



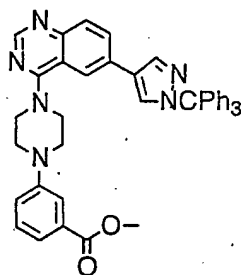
4-ピペラジン-1-イル-6-(1-トリチル-1H-ピラゾリル)キナゾリン

実施例 168 と同様にして、6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン (製造例 364 化合物) 300 mg と 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 581 mg から、標題化合物 300 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.06-3.09(m, 4H), 3.72-3.74(m, 4H), 7.20-7.23(m, 6H), 7.33-7.36(m, 9H), 7.69(d, J=0.8Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.84(d, J=8.8Hz, 1H), 7.88(d, J=2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=0.8Hz, 1H), 8.69(s, 1H)

## 実施例 828



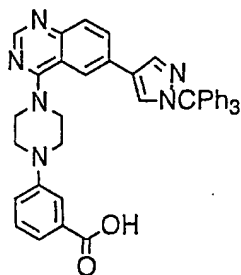
3-{4-[6-(1-トリチル-1-H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジニン-1-イル}安息香酸 メチルエステル

実施例 168と同様にして、[4-(6-ブromo-4-キナゾリニル)ピペリジノ]安息香酸 メチルエステル 1.45 g と 1-トリチル-1-H-4-ピラゾリルボロン酸 1.50 g から、標題化合物 2.0 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.42-3.45(m, 4H), 3.88-3.96(m, 7H), 7.17-7.26(m, 6H), 7.32-7.38(m, 10H), 7.44-7.50(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.64-7.72(m, 3H), 7.83(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.88(d, J=8.8Hz, 1H), 7.92(d, J=2.0Hz, 1H), 8.73(s, 1H)

## 実施例 829



3-{4-[6-(1-トリチル-1-H-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラ

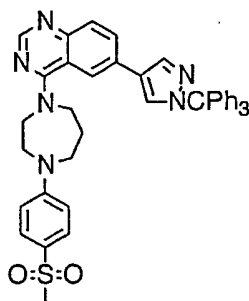
ジン-1-イル} 安息香酸

3-[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)ピペリジノ]安息香酸 メチルエステル(実施例828化合物) 1.0gのテトラヒドロフラン-エタノール溶液に2規定の水酸化ナトリウム水溶液を15等量加え約2時間加熱還流した。溶液を2規定塩酸で酸性にし、ジクロロメタンで抽出し乾燥させた後濃縮し、標題化合物900mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.00-3.18(m, 4H), 3.48-3.73(m, 4H), 7.06-7.14(m, 6H), 7.14-7.23(m, 9H), 7.33-7.35(m, 1H), 7.44-7.49(m, 1H), 7.52-7.57(m, 3H), 7.62-7.69(m, 3H), 7.88(s, 1H), 8.48(s, 1H)

## 実施例830



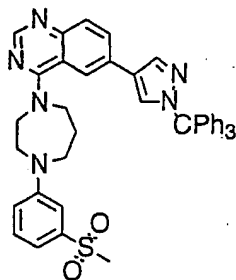
4-[4-(4-メチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

実施例168と同様にして、4-[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]フェニル メチルスルホン(製造例348化合物) 100mgと1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸121mgから標題化合物16mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.94-2.00(m, 4H), 3.05(s, 3H), 3.23-3.26(m, 2H), 3.33-3.36(m, 2H), 3.54-3.58(m, 2H), 6.88-6.94(m, 6H), 7.15-7.19(m, 9H), 7.30(d, J=8.0Hz, 1H), 7.31(d, J=3.2Hz, 1H), 7.36(d, J=8.0Hz, 1H), 7.38(d, J=8.0Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.45-7.48(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.82(m, 2H)

## 実施例 831



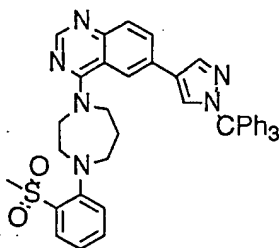
4-[4-(3-メチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

実施例 168 と同様にして、3-[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]フェニル メチルスルホン (製造例 349 化合物) 176 mg と 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 204 mg から標題化合物 15 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.18-2.21(m, 2H), 3.00(s, 3H), 3.69-3.72(m, 2H), 3.84-3.87(m, 4H), 4.10-4.16(m, 2H), 6.96(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 8H), 7.34-7.38(m, 10H), 7.67(s, 1H), 7.78(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.82(d, J=8.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 8.59(s, 1H)

## 実施例 832



4-{4-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

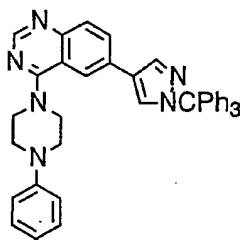
実施例 168 と同様にして、2-[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]フェニル メチルスルホン (製造例 350 化合物) 19

1 mg と 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 232 mg から、標題化合物 166 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.24-2.32(m, 2H), 3.25-3.28(m, 2H), 3.28(s, 3H), 3.47(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 4.09-4.12(m, 2H), 4.15-4.20(m, 2H), 7.19-7.22(m, 6H), 7.30-7.33(m, 9H), 7.34-7.41(m, 2H), 7.62(ddd, J=8.0, 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.77(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.83(d, J=8.8Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 8.01(d, J=1.6Hz, 1H), 8.10(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.60(s, 1H)

実施例 833



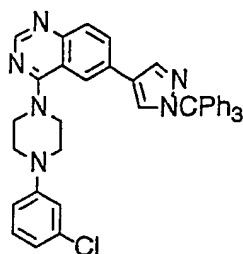
4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン

実施例 168 と同様にして、6-ブロモ-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)キナゾリン (製造例 351 化合物) 288 mg、1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 436 mg から標題化合物 189 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.38(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.38(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.91(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.91(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 6.94(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.00(d, J=8.4Hz, 2H), 7.20-7.25(m, 6H), 7.38-7.31(m, 11H), 7.71(s, 1H), 7.82(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.87(d, J=8.8Hz, 1H), 7.93(d, J=1.6Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 8.72(s, 1H)

実施例 834



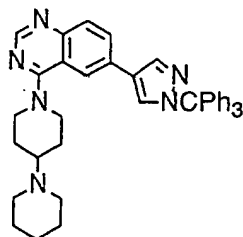
4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1H-ピラゾリル)キナゾリン

実施例168と同様にして、6-ブromo-4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジノ]キナゾリン(製造例352化合物)491mgと1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸708mgから、標題化合物603mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.36-3.42(m, 4H), 3.86-3.90(m, 4H), 6.86-6.91(m, 2H), 6.96(s, 1H), 7.15-7.25(m, 10H), 7.30-7.40(m, 6H), 7.71(s, 1H), 7.84(d, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.89(d, J=8.8Hz, 1H), 7.92(d, J=2.0Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.74(s, 1H)

実施例835



4-(1,4'-ビピペリジニル-1'-イル)-6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

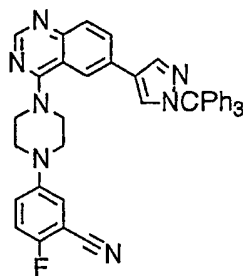
実施例168と同様にして、4-(1,4'-ビピペリジニル-1'-イル)-6-ブromoキナゾリン(製造例353化合物)424mg、1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸641mgから、標題化合物200mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.45-1.55(m, 2H), 1.61-1.70(m, 4H), 1.70-1.82(m, 2H), 1.92-2.00(m, 2H), 2.58(m, 5H),

3.06(dd, J=12.8, 12.8Hz, 2H), 4.37(d, J=12.8Hz, 2H), 7.25-7.21(m, 6H), 7.34-7.37(m, 9H), 7.70(s, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.83(d, J=8.8Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.67(s, 1H)

### 実施例 8 3 6



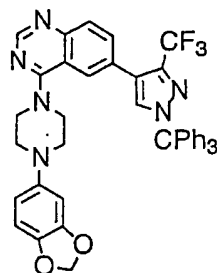
2-フルオロ-5-{4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル}ベンゾニトリル

実施例 1 6 8 と同様にして、5-[4-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンゾニトリル (製造例 3 5 6 化合物) 2 0 0 mg、1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 2 7 5 mg から、標題化合物 2 8 4 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.33(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.33(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.90(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.90(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 7.10-7.24(m, 9H), 7.34-7.36(m, 9H), 7.72(s, 1H), 7.82(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.89(d, J=8.8Hz, 1H), 7.91(d, J=1.6Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 8.74(s, 1H)

### 実施例 8 3 7



4-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペラジン-1-イル]-6-(1-(トリチル)-1H-ピラゾル-4-イル)キノザリン



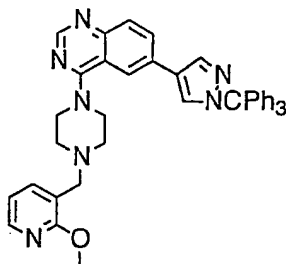
6-[3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]キナゾリン

実施例 168 と同様にして、4-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペラジン-1-イル]-6-ブロモキナゾリン (製造例 359 化合物) 62 mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 31 化合物) 106 mg から、標題化合物 30 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.24-3.30(m, 4H), 3.86-3.92(m, 4H), 5.93(s, 2H), 6.44(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.63(d, J=2.0Hz, 1H), 6.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.17-7.20(m, 6H), 7.33-7.37(m, 9H), 7.51(s, 1H), 7.67(dd, J=10, 0.8Hz, 1H), 7.87(d, J=10Hz, 1H), 8.02(d, J=0.8Hz, 1H), 8.74(s, 1H)

実施例 838



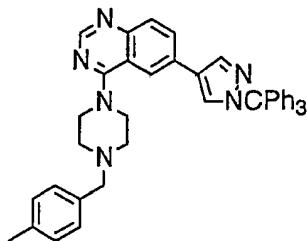
4-[4-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キナゾリン

実施例 168 と同様にして、3-[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)ピペラジン-1-イル]メチル-2-ピリジルメチルエーテル (製造例 362 化合物) 160 mg と 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 273 mg から、標題化合物 220 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.61-2.63(m, 4H), 3.54(s, 2H), 3.71-3.73(m, 4H), 3.91(s, 3H), 6.85(dd, J=7.2, 4.8Hz, 1H), 7.13-7.17(m, 6H), 7.26-7.29(m, 9H), 7.61(s, 1H), 7.64(dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(d, J=2.0Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 8.04(dd, J=4.8, 2.0Hz, 1H), 8.61(s, 1H)

## 実施例 8 3 9



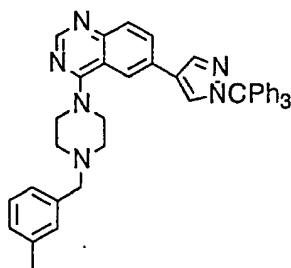
4-[4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)キナゾリン

4-ピペラジン-1-イル-6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)キナゾリン  
(実施例 8 2 7 化合物) 1 0 0 m g と 1-クロロメチル-4-メチルベンゼン 5 4 m g を *N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶解させ、炭酸カリウムを 7 9 m g 加え、約 5 時間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物 1 5 0 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.58-2.65(m, 4H), 3.57(s, 2H), 3.70-3.80(m, 4H), 4.56(s, 3H), 7.13-7.17(m, 6H), 7.19-7.22(m, 2H), 7.27(d, J=8.0Hz, 2H), 7.32-7.35(m, 9H), 7.66(d, J=0.8Hz, 1H), 7.76(dd, J=8.8, 1.2Hz, 1H), 7.82(d, J=8.8Hz, 1H), 7.86(d, J=1.2Hz, 1H), 7.99(d, J=0.8Hz, 1H), 8.66(s, 1H)

## 実施例 8 4 0



4-[4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キナゾリン

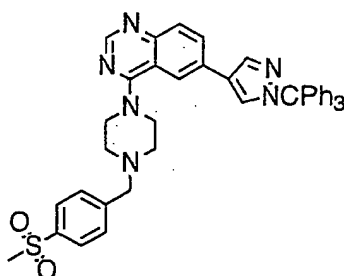
4-ピペラジン-1-イル-6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)キナゾリン

(実施例 827 化合物) 100 mg と 1-ブロモメチル-3-メチルベンゼン 54 mg を用い、実施例 839 と同様の方法を用いて、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.62-2.65(m, 4H), 3.57(s, 2H), 3.75-3.78(m, 4H), 4.56(s, 3H), 7.10-7.25(m, 9H), 7.32-7.35(m, 10H), 7.67(d, J=1.2Hz, 1H), 7.76(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.83(d, J=8.8Hz, 1H), 7.87(d, J=2.0Hz, 1H), 8.00(d, J=1.2Hz, 1H), 8.67(s, 1H),

実施例 841



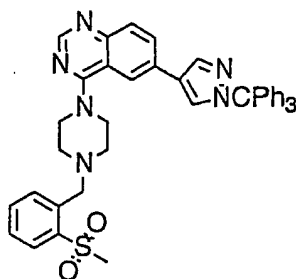
4-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

4-ピペラジン-1-イル-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン (実施例 827 化合物) 100 mg と 4-(メチルスルホニル)ベンジルメタンサルホン酸 152 mg を用い、実施例 839 と同様の方法を用いて、標題化合物 96 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.65-2.67(m, 4H), 3.08(s, 3H), 3.69(s, 2H), 3.78(bd, 4H), 7.20-7.23(m, 6H), 7.33-7.36(m, 9H), 7.62(d, J=8.8Hz, 2H), 7.69(s, 1H), 7.77(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.84(d, J=8.8Hz, 1H), 7.88(d, J=2.0Hz, 1H), 7.94(d, J=8.8Hz, 2H), 8.00(s, 1H), 8.69(s, 1H),

実施例 842



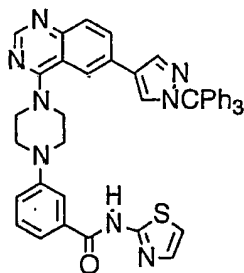
4 - { 4 - [ 2 - (メチルスルホニル) ベンジル ] ピペラジン - 1 - イル } - 6 - (1 - トリチル - 1 H - ピラゾリル) キナゾリン

4 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - (1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル) キナゾリン (実施例 8 2 7 化合物) 1 0 0 m g と 2 - (メチルスルホニル) ベンジル メタンサルホン酸 1 5 2 m g を用い、実施例 8 3 9 と同様の方法を用いて、標題化合物 9 6 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.72-2.78(m, 4H), 3.45(s, 3H), 3.66-3.74(m, 4H), 4.06(s, 2H), 7.21-7.25(m, 6H), 7.34-7.37(m, 9H), 7.46(dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.53(ddd, J=7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.62(ddd, J=7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.70(d, J=0.8Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.85(d, J=8.8Hz, 1H), 7.88(d, J=2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=0.8Hz, 1H), 8.15(dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 8.69(s, 1H)

実施例 8 4 3



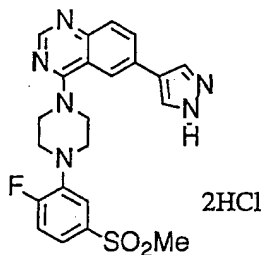
N1 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - { 4 - [ 6 - (1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル) - 4 - キナゾリニル ] ピペラジン - 1 - イル } ベンズアミド  
 3 - { 4 - [ 6 - (1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル) - 4 - キナゾリニル ] ピペラジン - 1 - イル } 安息香酸 (実施例 8 2 8 化合物) 1 1 8 m g と 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン 1 8 m g と トリエチルアミン 2 0 m g と ベンゾトリアゾー

ルー 1-イロキシートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェイト 89 mg をジクロロメタンに溶かし、12 時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 150 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.47-3.49(m, 4H), 3.90-3.93(m, 4H), 7.20(d, J=3.6Hz, 1H), 7.19-7.23(m, 7H), 7.33-7.35(m, 9H), 7.40(d, J=7.6Hz, 1H), 7.44(d, J=3.6Hz, 1H), 7.46(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 7.63(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.82(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.89(d, J=8.8Hz, 1H), 7.93(d, J=1.6Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 8.74(s, 1H)

#### 実施例 844



#### 4-[4-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン・2塩酸塩

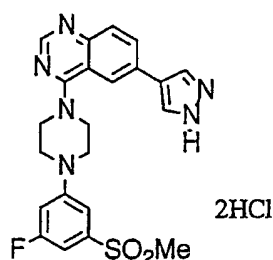
実施例 730 で得られた 4-[4-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン 211 mg から実施例 163 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 108 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.25(s, 3H), 3.35-3.54(m, 4H), 4.40-4.50(m, 4H), 7.46-7.61(m, 3H), 7.92(d, J=8.4Hz, 1H), 8.28-8.37(m, 4H), 8.89(s, 1H)

MS m/e (ESI) 453 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 845



4-[4-(3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン・2塩酸塩

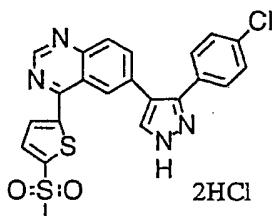
実施例731で得られた4-[4-(3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン130mgから実施例163と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物62mgを淡黄色結晶として得た。<sup>1</sup>H-NMRは、塩フリー体を記載した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.07(s, 3H), 3.50-3.60(m, 4H), 3.90-4.02(m, 4H), 6.81-6.89(m, 1H), 7.06-7.12(m, 1H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.90-7.99(m, 3H), 8.01(s, 1H), 8.77(s, 1H)

MS m/e (ESI) 453 (MH<sup>+</sup>)

実施例846



6-[3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン・2塩酸塩

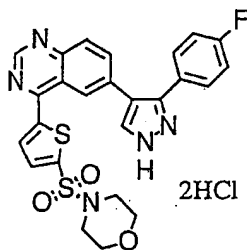
6-[3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン(実施例733化合物)78mgから実施例67と同様の反応により、標題化合物31mgを橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.45(s, 3H), 7.42-7.54(m, 5H), 7.73(d, J=4.0Hz, 1H), 8.02-8.09(m, 2H), 8.16-8.20(m, 1H), 8.27(s, 1H), 9.25(s, 1H)

MS m/e (ESI) 499 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

#### 実施例 8 4 7



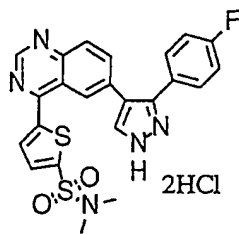
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-[5-(モルホリン-4-スルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン・2塩酸塩  
 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-[5-(モルホリン-4-スルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン(実施例734化合物) 86mgから実施例68と同様の反応により、標題化合物 25mgを橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.96-3.04(m, 4H), 3.66-3.74(m, 4H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.45-7.58(m, 4H), 8.02-8.10(m, 2H), 8.21(s, 1H), 8.27(s, 1H), 9.23(s, 1H)

MS m/e (ESI) 554 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

#### 実施例 8 4 8



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 ジメチルアミド・2 塩酸塩

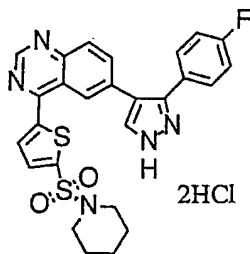
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 ジメチルアミド (実施例 7 3 5 化合物) 7 4 m g から実施例 6 8 と同様の反応により、標題化合物 2 6 m g を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.73(s, 6H), 7.23-7.32(m, 2H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.54(d, J=4.0Hz, 1H), 8.05(d, J=8.6Hz, 1H), 8.09(dd, J=8.6, 1.2Hz, 1H), 8.20(brs, 1H), 8.27(brs, 1H), 9.22(s, 1H)

MS m/e (ESI) 512 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

#### 実施例 8 4 9



6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - 4 - [ 5 - ( ピペリジン - 1 - スルホニル ) チオフェン - 2 - イル ] キナゾリン・2 塩酸塩

6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - 4 - [ 5 - ( ピペリジン - 1 - スルホニル ) チオフェン - 2 - イル ] キナゾリン (実施例 7 3 6 化合物) 7 9 m g から実施例 6 8 と同様の反応により、標題化合物 2 6 m g を橙色結晶として得た。

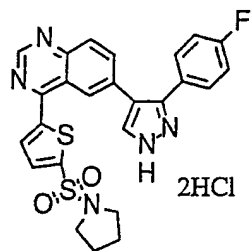
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.38-1.46(m, 2H), 1.56-1.64(m, 4H), 2.96-3.04(m, 4H), 7.24-7.33(m, 2H), 7.45-7.53(m, 4H), 8.05(d, J=8.6Hz, 1H), 8.08(dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 8.18-8.22(m, 1H), 8.27(s, 1H), 9.22(s, 1H)

MS m/e (ESI) 552 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)



## 実施例 850



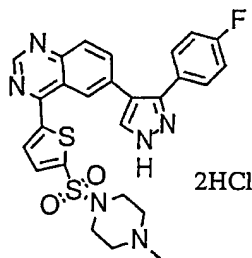
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-[5-(ピロリジン-1-スルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン・2塩酸塩  
 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-[5-(ピロリジン-1-スルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン(実施例737化合物) 95mgから実施例68と同様の反応により、標題化合物34mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.68-1.78(m, 4H), 3.18-3.41(m, 4H), 7.22-7.34(m, 2H), 7.42-7.52(m, 3H), 7.58(d, J=4.4Hz, 1H), 8.02-8.11(m, 2H), 8.19(brs, 1H), 8.27(s, 1H), 9.22(s, 1H)

MS m/e (ESI) 538 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

## 実施例 851



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-[5-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン・2塩酸塩

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-[5-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)チオフェン-2-イル]

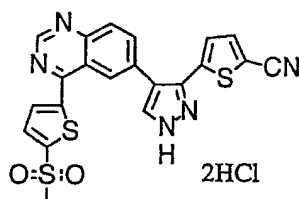
ル] キナゾリン (実施例 738 化合物) 87 mg から実施例 68 と同様の反応により、標題化合物 35 mg を橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.40-2.56(m, 1H), 2.77(brs, 3H), 2.85-2.74(m, 1H), 3.16-3.27(m, 2H), 3.47-3.56(m, 2H), 3.80-3.88(m, 2H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.44-7.52(m, 2H), 7.55(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.02-8.14(m, 2H), 8.21(br, 1H), 8.28(s, 1H), 9.24(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 535( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 852



5 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルホニルチオフエン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1  $H$  - ピラゾール - 3 - イル } チオフエン - 2 - カルボニトリル · 2 塩酸塩

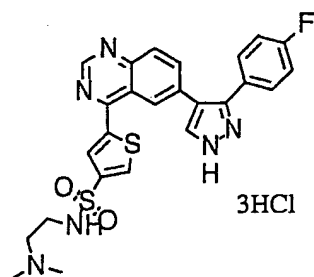
5 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルホニルチオフエン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1  $H$  - ピラゾール - 3 - イル } チオフエン - 2 - カルボニトリル (実施例 740 化合物) 180 mg から実施例 68 と同様の反応により、標題化合物 74 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 3.46(s, 3H), 7.12(brs, 1H), 7.82-7.98(m, 3H), 8.00(dd,  $J=8.8$ , 1.6Hz, 1H), 8.13(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.33(brs, 1H), 8.38(s, 1H), 9.30(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 486 ( $\text{MH}^+$  MeOH adduct)

#### 実施例 853



5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}チオフェン-3-スルホン酸 (2-ジメチルアミノエチル)アミド・3塩酸塩

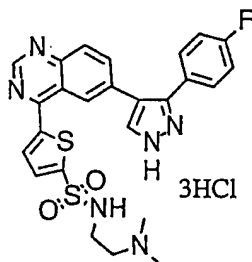
5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}チオフェン-3-スルホン酸 (2-ジメチルアミノエチル)アミド (実施例741化合物) 30mgから実施例68と同様の反応により、標題化合物14mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.72-2.77(m, 6H), 3.15-3.23(m, 2H), 3.50-4.00(m, 2H), 7.14-7.22(m, 2H), 7.40-7.46(m, 2H), 7.85(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(d, J=1.2Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.37(d, J=1.6Hz, 1H), 8.56(d, J=1.2Hz, 1H), 9.25(s, 1H)

MS m/e (ESI) 523(MH<sup>+</sup>)

実施例854



5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}チオフェン-2-スルホン酸 (2-ジメチルアミノエチル)アミド・3塩酸塩

5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-

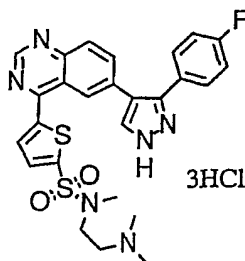
4-イル} キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 (2-ジメチルアミノエチル) アミド (実施例 7 4 2 化合物) 83 mg から実施例 6 8 と同様の反応により、標題化合物 61 mg を橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.76 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.16-3.24(m, 2H), 3.25-3.32(m, 2H), 7.30 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.39 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.59 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (brs, 2H), 8.19 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 523( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 8 5 5



5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1 H-ピラゾール-4-イル} キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 (2-ジメチルアミノエチル) メチルアミド・3 塩酸塩

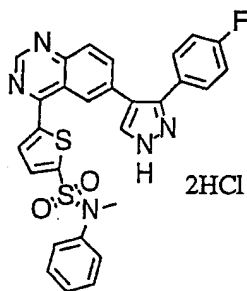
5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル} キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 (2-ジメチルアミノエチル) メチルアミド (実施例 7 4 3 化合物) 66 mg から実施例 6 8 と同様の反応により、標題化合物 38 mg を淡橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.83 (s, 3H), 2.84 (s, 6H), 3.33-3.44(m, 4H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.54 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.04-8.11(m, 2H), 8.18-8.22(m, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.24 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 537( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 856



5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}チオフェン-2-スルホン酸 メチルフェニルアミド・2塩酸塩

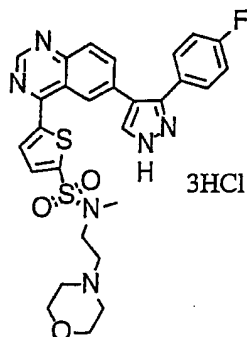
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホン酸 メチルフェニルアミド と 5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-3-スルホン酸 メチルフェニルアミドの混合物(製造例378化合物) 71mgと 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例25化合物) 90mgから実施例9と同様の反応により、5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}チオフェン-2-スルホン酸 メチルフェニルアミドと5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}チオフェン-3-スルホン酸 メチルフェニルアミドの混合物 114mgを得た。これを実施例618と同様の反応をしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて位置異性体を分離精製後、ジクロロメタン-メタノールに溶解し、エタノール-エーテルから再結晶を行い、標題化合物 23mgを橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.25(s, 3H), 7.18-7.52(m, 11H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.17(d, J=1.6Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 9.20(s, 1H)

MS m/e (ESI) 486 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

## 実施例 8 5 7



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 メチル - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) アミド ・ 3 塩酸塩

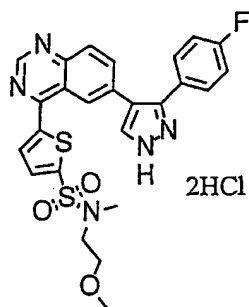
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸メチルアミド (実施例 7 4 5 化合物) 1.00 mg と 4 - ( 2 - クロロエチル ) モルホリン ・ 塩酸塩 2.9 mg、およびトリエチルアミン 2.1  $\mu$ L から実施例 7 4 6 と同様の反応により、5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 メチル - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) アミド 6.0 mg を得た。これを実施例 6 1 8 と同様の反応をしてジクロロメタン - メタノールに溶解し、エタノール - エーテルから再結晶を行い、標題化合物 4.5 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 2.85(s, 3H), 3.06-3.21(m, 2H), 3.38-3.84(m, 8H), 3.94-4.03(m, 2H), 7.24-7.32(m, 2H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.54(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.65(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.04-8.11(m, 2H), 8.18-8.22(m, 1H), 8.27(s, 1H), 9.23(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 579 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 8 5 8



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 2 - メトキシエチル ) - メチルアミド ・ 2 塩酸塩

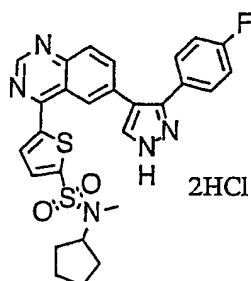
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸メチルアミド ( 実施例 7 4 5 化合物 ) 1 0 0 m g と 2 - クロロエチルメチルエーテル 1 5  $\mu$  L から実施例 7 4 6 と同様の反応により、5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 2 - メトキシエチル ) - メチルアミド 9 0 m g を得た。これを実施例 6 1 8 と同様の反応をしてジクロロメタン - メタノールに溶解し、エタノール - エーテルから再結晶を行い、標題化合物 3 5 m g を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 2.82(s, 3H), 3.20-3.25(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.47-3.52(m, 2H), 7.24-7.32(m, 2H), 7.41-7.52(m, 3H), 7.55(d, J=4.2Hz, 1H), 8.05(d, J=8.7Hz, 1H), 8.08(dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 8.18-8.22(m, 1H), 8.26(s, 1H), 9.22(s, 1H)

MS m/e (ESI) 556 (MH<sup>+</sup>)

実施例 8 5 9



5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1 H-ピラゾール-4-イル] キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 シクロペンチル-メチルアミド・2塩酸塩

5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル] キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸メチルアミド (実施例745化合物) 100mgとシクロプロピルブロマイド17μLから実施例746と同様の反応により、5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル] キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 シクロペンチル-メチルアミド79mgを得た。これを実施例618と同様の反応をしてジクロロメタン-メタノールに溶解し、エタノール-エーテルから再結晶を行い、標題化合物16mgを黄色結晶として得た。

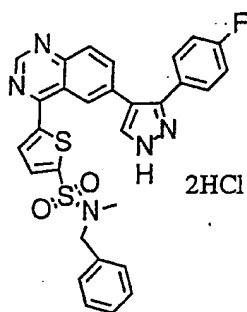
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.35-1.62(m, 8H), 2.74(s, 3H), 7.24-7.32(m, 2H), 7.42(d, J=4.2Hz, 1H), 7.45-7.52(m, 2H), 7.54(d, J=4.2Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 8.09(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.18(d, J=1.6Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 9.22(s, 1H)

MS m/e (ESI) 566 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

実施例860





5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 ベンジル - メチルアミド ・ 2 塩酸塩

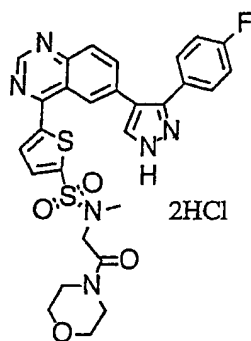
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸メチルアミド (実施例 7 4 5 化合物) 1 0 0 m g とベンジルブロマイド 1 8  $\mu$  L から実施例 7 4 6 と同様の反応により、5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 ベンジル - メチルアミド 6 4 m g を得た。これを実施例 6 1 8 と同様の反応をしてジクロロメタン - メタノールに溶解し、エタノール - エーテルから再結晶を行い、標題化合物 1 1 m g を橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 2.67(s, 3H), 4.23(s, 2H), 7.25-7.40(m, 7H), 7.46-7.53(m, 3H), 7.64(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.09(dd,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.22(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.28(s, 1H), 9.24(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 588 ( $\text{MH}^+$  MeOH adduct)

実施例 8 6 1



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 メチル - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ) アミド ・ 2 塩酸塩

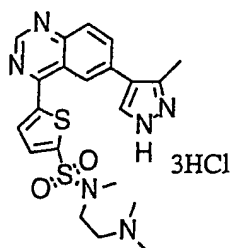
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸メチルアミド (実施例 7 4 5 化合物) 1 0 0 m g と 4 - ( 2 - クロロアセチル ) モルホリン 1 0 2 m g から実施例 7 4 6 と同様の反応により、5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 メチル - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ) アミド 0 . 4 3 g を得た。これを実施例 6 1 8 と同様の反応をしてジクロロメタン - メタノールに溶解し、エタノール - エーテルから再結晶を行い、標題化合物 6 3 m g を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.86(s, 3H), 3.35-3.63(m, 8H), 4.16(s, 2H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.44-7.54(m, 3H), 7.63(d, J=4.0Hz, 1H), 8.05(d, J=9.8Hz, 1H), 8.09(dd, J=9.8, 1.2Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.28(s, 1H), 9.25(s, 1H)

MS m/e (FAB) 593 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

実施例 8 6 2



5-[6-(3-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]  
チオフェン-2-スルホン酸 (2-ジメチルアミノエチル) メチルアミド・3塩  
酸塩

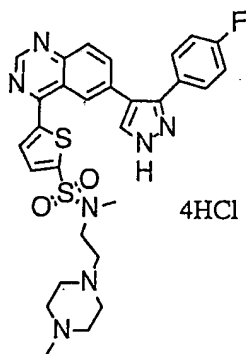
5-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]チオフェン-2-スルホン酸 (2-ジメチルアミノエチル)メチルアミド (実施例744化合物) 50mgから実施例68と同様の反応により、標題化合物43mgを橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.52(s, 3H), 2.84(s, 3H), 2.85(s, 3H), 2.88(s, 3H), 3.34-3.42(m, 2H), 3.43-3.50(m, 2H), 7.92(d, J=4.2Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.16(d, J=4.2Hz, 1H), 8.28-8.33(m, 2H), 8.46(d, J=2.0Hz, 1H), 9.27(s, 1H)

MS m/e (ESI) 457(MH<sup>+</sup>)

実施例863



5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]キナ  
ゾリン-4-イル}チオフェン-2-スルホン酸 メチル-[2-(4-メチルピ

ペラジン-1-イル) エチル] アミド・4 塩酸塩

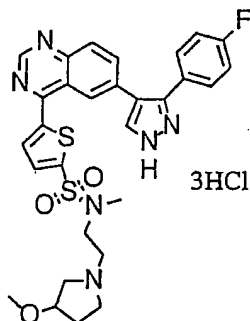
5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル] キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 (2-クロロエチル) メチルアミド (実施例 746 化合物) 100mg と 1-メチルピペラジン 29  $\mu$ L、トリエチルアミン 72  $\mu$ L、N、N-ジメチルホルムアミド 3mL の混合物を 110℃ で 24 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分取した。水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製して 5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル] キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 メチル- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル] アミド 41mg を得た。これを実施例 68 と同様の反応をして、標題化合物 28mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 2.80(brs, 3H), 2.87(s, 3H), 3.48-3.90(m, 12H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.48-7.56(m, 3H), 7.64(d, J=4.0Hz, 1H), 8.07-8.10(m, 2H), 8.22(brs, 1H), 8.29(brs, 1H), 9.25(s, 1H)

MS m/e (FAB) 592 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 864



5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1 H-ピラゾール-4-イル] キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 [2- (3-メトキシピロリジン-1-イル) エチル] メチルアミド・3 塩酸塩

5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-ピラゾール-

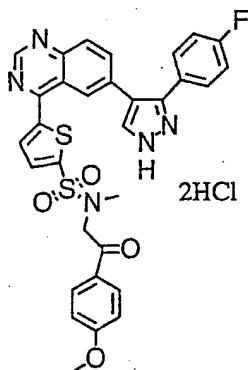
4-イル} キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 (2-クロロエチル) メチルアミド (実施例 746 化合物) 100 mg、3-メトキシピロリジン・塩酸塩 36 mg から実施例 863 と同様の反応により 5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル} キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 [2- (3-メトキシピロリジン-1-イル) エチル] メチルアミド 23 mg を得た。これを実施例 68 と同様の反応をして、標題化合物 16 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.85(d, J=4.8Hz, 3H), 3.28(s, 3H), 3.17-4.22(m, 11H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.48-7.56(m, 3H), 7.63-7.67(m, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.22(brs, 1H), 8.29 (br, 1H), 9.26(s, 1H)

MS m/e (FAB) 593 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 865



5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1*H*-ピラゾール-4-イル} キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 [2- (4-メトキシフェニル) 2-オキソエチル] メチルアミド・2塩酸塩

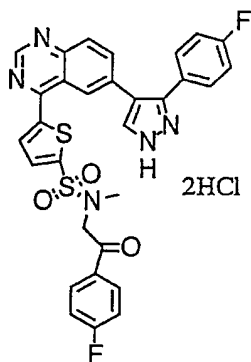
5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル} キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 [2- (4-メトキシフェニル) 2-オキソエチル] メチルアミド (実施例 747 化合物) 47 mg から実施例 618 と同様の反応により、標題化合物 3.0 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.92(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.81(s, 2H), 7.04-7.10(m, 2H), 7.26-7.33(m, 2H), 7.48-7.53(m, 3H), 7.67 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.97-8.00(m, 2H), 8.04-8.10(m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 646 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

#### 実施例 8 6 6



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) 2 - オキシエチル ] メチルアミド ・ 2 塩酸塩

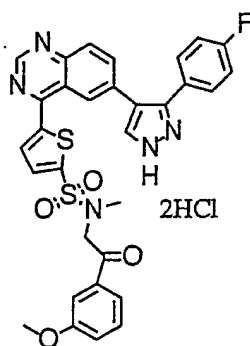
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) 2 - オキシエチル ] メチルアミド (実施例 7 4 8 化合物) 9 mg から実施例 6 1 8 と同様の反応により、標題化合物 7 mg を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.92(s, 3H), 4.88(s, 2H), 7.26-7.33(m, 2H), 7.36-7.44(m, 2H), 7.47-7.54(m, 3H), 7.67 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.06-8.12(m, 4H), 8.24 (s, 1H), 8.28 (brs, 1H), 9.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 634 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

#### 実施例 8 6 7



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナ  
ゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 2 - ( 3 - メトキシフェニル )  
2 - オキシエチル ] メチルアミド ・ 2 塩酸塩

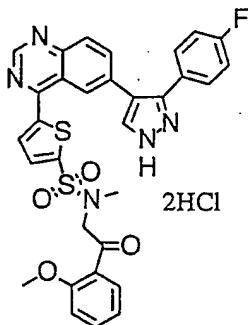
5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール -  
4 - イル ] キナゾリン - 4 - イル } チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 2 - ( 3 - メ  
トキシフェニル ) 2 - オキシエチル ] メチルアミド (実施例 7 4 9 化合物) 1 7 m  
g から実施例 6 1 8 と同様の反応により、標題化合物 4 m g を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.93(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.88(s, 2H), 7.24-7.34(m, 3H), 7.44-7.54(m, 5H), 7.59(d,  
J=7.2Hz, 1H), 7.67(d, J=3.6Hz, 1H), 8.08(brs, 2H), 8.24(s, 1H), 8.28(s, 1H), 9.25(s,  
1H) .

MS m/e (ESI) 646 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

#### 実施例 8 6 8



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] キナ

ゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 [2-(2-メトキシフェニル)  
2-オキソエチル] メチルアミド・2 塩酸塩

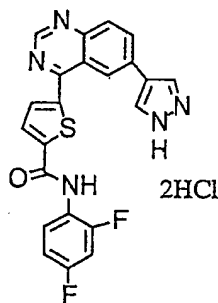
5-[6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸メチルアミド (実施例 745 化合物) 50mg と 2-メトキシフェナシルプロマイド 80mg から実施例 749 と同様の反応をし、5-[6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] キナゾリン-4-イル} チオフェン-2-スルホン酸 [2-(2-メトキシフェニル) 2-オキソエチル] メチルアミド 30mg を得た。これを実施例 618 と同様の反応を行うことにより、標題化合物 2mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.93(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.68(s, 2H), 7.06(t, J=7.5Hz, 1H), 7.23(d, J=8.0Hz, 1H), 7.29(t, J=8.0Hz, 2H), 7.45(d, J=3.4Hz, 1H), 7.50(t, J=8.0Hz, 2H), 7.58(d, J=3.4Hz, 1H), 7.62(t, J=7.5Hz, 1H), 7.69(d, J=8.0Hz, 1H), 8.05-8.16(m, 2H), 8.23(brs, 1H), 8.28(brs, 1H), 9.25(s, 1H)

MS m/e (FAB) 614 (MH<sup>+</sup>)

実施例 869



5-[6-(1*H*-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] チオフェン-  
2-カルボン酸 (2, 4-ジフルオロフェニル) アミド・2 塩酸塩

5-[6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] チオフェン-2-カルボン酸 (2, 4-ジフルオロフェニル) アミド (実施例 7



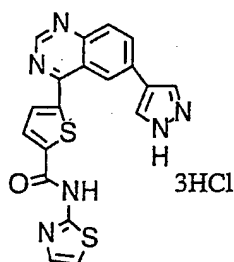
50化合物) 122mgから実施例67と同様の反応により、標題化合物62mgを淡赤色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.13-7.20(m, 1H), 7.38-7.46(m, 1H), 7.59-7.67(m, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.19(d, J=4.2Hz, 1H), 8.27(d, J=4.2Hz, 1H), 8.39(s, 2H), 8.39(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.61(d, J=2.0Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

#### 実施例870



5-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]チオフエン-2-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド・3塩酸塩

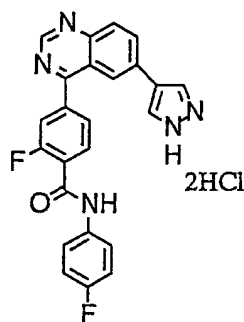
5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]チオフエン-2-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド (実施例751化合物) 38mgから実施例67と同様の反応により、標題化合物15mgを赤色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.33(d, J=4.0Hz, 1H), 7.60(d, J=4.0Hz, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.29(d, J=4.0Hz, 1H), 8.36-8.43(m, 4H), 8.61(d, J=1.6Hz, 1H), 9.24(s, 1H)

MS m/e (ESI) 437 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

#### 実施例871



2-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)-4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

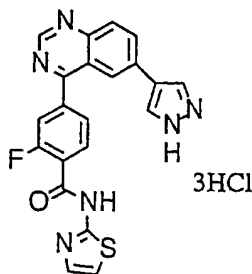
2-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)-4-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ベンズアミド(実施例754化合物) 62mgをテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)の混合溶媒8.0mLに溶かし、5N塩酸6.0mLを加え、5分間40℃で加温した後、室温で3時間放置した。反応液を中和した後酢酸エチルにて抽出した。4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えて濃縮して塩酸塩の形成を行い、エーテルにて洗浄後、ジクロロメタン-メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い、標題化合物17mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.20-7.27(m, 2H), 7.77-7.83(m, 3H), 7.85(dd, J=10.8, 1.2Hz, 1H), 7.91(t, J=7.2Hz, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(d, J=1.8Hz, 1H), 8.23(brs, 2H), 8.38(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 9.34(s, 1H)

MS m/e (ESI) 460 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

実施例872



2-フルオロ-N-チアゾール-2-イル-4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ベンズアミド・3塩酸塩

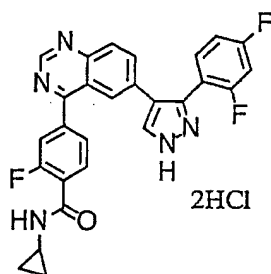
2-フルオロ-N-チアゾール-2-イル-4-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ベンズアミド(実施例755化合物) 42mgから実施例871と同様の反応により、標題化合物15mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.37(d, J=3.2Hz, 1H), 7.60(d, J=3.2Hz, 1H), 7.81(dd, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 7.85(dd, J=10.8, 1.3Hz, 1H), 7.99(t, J=7.6Hz, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.23(s, 2H), 8.39(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 9.34(s, 1H)

MS m/e (ESI) 449 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

実施例873



N-シクロプロピル-4-{6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}-2-フルオロベンズアミド・2塩酸塩

N-シクロプロピル-4-{6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}-2-フルオロベンズアミド(実施例756化合物) 19mgを実施例67と同様の反応により、標題化合物6mgを黄色結晶として得た。

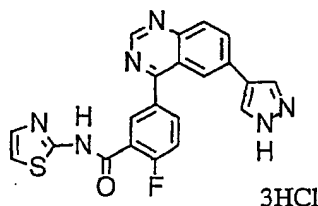
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 0.52-0.78(m, 4H), 2.87-2.94(m, 1H), 7.05-7.27(m, 2H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.40-7.50(m, 2H), 7.50-7.63(m, 2H), 8.09(d, J=8.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.31(s, 1H),

8.49 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 9.30(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 518 ( $\text{MH}^+$  MeOH adduct)

#### 実施例 874



2-フルオロ-N-チアゾール-2-イル-5-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ベンズアミド・3塩酸塩

2-フルオロ-N-チアゾール-2-イル-5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ベンズアミド (実施例 759 化合物)

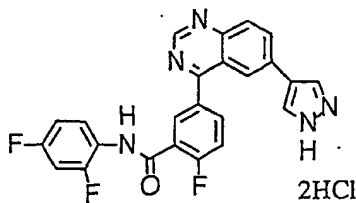
48 mg から実施例 79 と同様の反応により、標題化合物 14 mg を橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 7.34 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (dd,  $J=10.0$ , 8.8Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.10-8.15 (m, 1H), 8.20 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.22-8.27 (m, 3H), 8.38 (dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 9.32 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 449 ( $\text{MH}^+$  MeOH adduct)

#### 実施例 875



N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-5-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ベンズアミド・2塩酸塩

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-5-[6-(1-トリチル

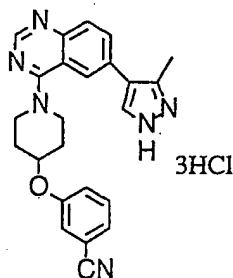
ー1 H-ピラゾールー4-イル) キナゾリンー4-イル] ベンズアミド (実施例 760 化合物) 68 mg から実施例 79 と同様の反応により、標題化合物 42 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.10-7.18(m, 1H), 7.35-7.44(m, 1H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.78-7.87(m, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08-8.14(m, 1H), 8.19(dd, J=6.8, 2.0Hz, 1H), 8.22(d, J=0.8Hz, 1H), 8.24(s, 2H), 8.38(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 9.32(s, 1H)

MS m/e (ESI) 478 (MH<sup>+</sup> MeOH adduct)

#### 実施例 876



3- {1- [6- (3-メチル-1 H-ピラゾールー4-イル) キナゾリンー4-イル] ピペリジン4-イルオキシ} ベンゾニトリル・3 塩酸塩

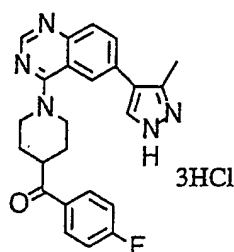
3- {1- [6- (3-メチル-1-トリチル-1 H-ピラゾールー4-イル) キナゾリンー4-イル] ピペリジン4-イルオキシ} ベンゾニトリル (実施例 761 化合物) 93 mg から実施例 67 と同様の反応により、標題化合物 43 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.90-2.07(m, 2H), 2.20-2.30(m, 2H), 2.51(s, 3H), 4.12-4.23(m, 2H), 4.38-4.46 (m, 2H), 4.93-5.00(m, 1H), 7.37-7.46(m, 2H), 7.53(t, J=8.0Hz, 1H), 7.59(d, J=1.6Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.20(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.85(s, 1H)

MS m/e (ESI) 411 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 877



(4-フルオロフェニル) - {1 - [6 - (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン4-イル} メタノン・3塩酸塩

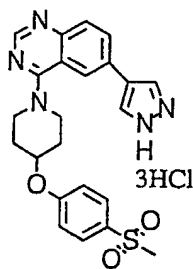
(4-フルオロフェニル) - {1 - [6 - (3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン4-イル} メタノン (実施例762化合物) 74mgから実施例67と同様の反応により、標題化合物32mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.80-1.92(m, 2H), 2.05-2.14(m, 2H), 2.47(s, 3H), 3.75-3.95(m, 2H), 3.96-4.05(m, 1H), 4.75-4.90(m, 2H), 7.38-7.45(m, 2H), 7.91(d, J=8.4Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.07(d, J=1.7Hz, 1H), 8.13-8.17(m, 2H), 8.18(dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 8.83(s, 1H)

MS m/e (ESI) 416 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例878



4 - [4 - (4-メチルスルホニルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] - 6 - (1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン・3塩酸塩

(4 - [4 - (4-メチルスルホニルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] - 6 - (1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン (実施例763化合物) 102mgから実施例67と同様の反応により、標題化合物52mgを無色結晶と

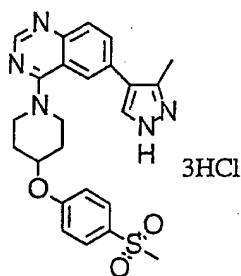
して得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 1.94-2.04(m, 2H), 2.20-2.29(m, 2H), 3.18(s, 3H), 4.17-4.25(m, 2H), 4.35-4.43(m, 2H), 5.00-5.06(m, 1H), 7.28 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.88 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.91 (s, 1H), 8.22-8.34(m, 4H), 8.82(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 879



4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3塩酸塩

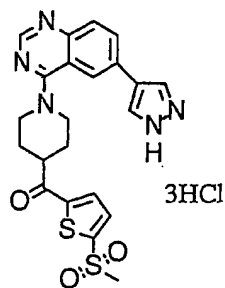
4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(実施例76 4化合物) 126mgから実施例67と同様の反応により、標題化合物83mgを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 1.95-2.04(m, 2H), 2.23-2.30(m, 2H), 2.48(s, 3H), 3.18(s, 3H), 4.17-4.25(m, 2H), 4.37-4.44(m, 2H), 5.00-5.04(m, 1H), 7.25-7.30(m, 2H), 7.85-7.90(m, 2H), 7.94 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (dd,  $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.85(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 464 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 880



(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) - {1 - [6 - (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン4-イル} メタノン・3 塩酸塩

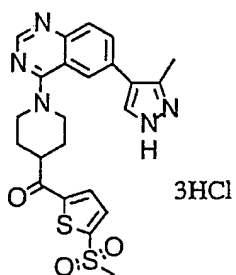
(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) - {1 - [6 - (1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン4-イル} メタノ (実施例766化合物) 87mgから実施例67と同様の反応により、標題化合物14mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.85-1.97(m, 2H), 2.10-2.18(m, 2H), 3.45(s, 3H), 3.75-3.88(m, 2H), 3.88-3.97(m, 1H), 4.69-4.82 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.20-8.34 (m, 5H), 8.80(s, 1H)

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>)

実施例881



(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) - {1 - [6 - (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン4-イル} メタノン・3 塩酸塩

(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) - {1 - [6 - (3-メチル-1



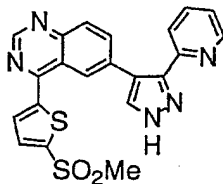
ートリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペリジン4-イル] メタノン (実施例768化合物) 59mgから実施例67と同様の反応により、標題化合物31mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.85-1.96(m, 2H), 2.10-2.20(m, 2H), 2.47(s, 3H), 3.45(s, 3H), 3.73-3.89(m, 2H), 3.89-3.99(m, 1H), 4.76-4.85(m, 2H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 7.98(d, J=4.0Hz, 1H), 8.03(brs, 1H), 8.07(d, J=1.6Hz, 1H), 8.18(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.27(d, J=4.0Hz, 1H), 8.83(s, 1H)

MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例882



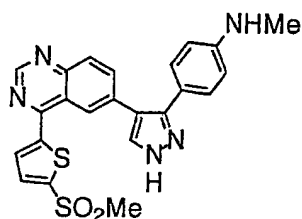
#### 4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) -6-[3-(ピリジン-2-イル) -1*H*-ピラゾール-4-イル] キナゾリン

実施例84と同様の方法で、4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) -6-[3-(ピリジン-2-イル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル] キナゾリン (実施例770化合物) 202mgから、標題化合物95mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.26(s, 3H), 7.30(m, 1H), 7.43(d, J=8.0Hz, 1H), 7.63(m, 2H), 7.71(d, J=4.0Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 8.06(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.18(d, J=8.8Hz, 1H), 8.45(d, J=1.2Hz, 1H), 8.67(d, J=4.0Hz, 1H), 9.33(s, 1H)

#### 実施例883



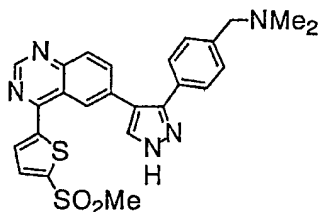
(4 - {4 - [4 - (5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル) キナゾリン - 6 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} フェニル) メチルアミン

実施例 8 4 と同様の方法で、メチル (4 - {4 - [4 - (5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル) キナゾリン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} フェニル) カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (実施例 7 7 3 化合物) 1 6 8 m g から、標題化合物 5 6 m g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.90(s, 3H), 3.24(s, 3H), 6.67(d, J=8.4Hz, 2H), 7.01(d, J=4.0Hz, 1H), 7.26(d, J=8.4Hz, 2H), 7.56(d, J=4.0Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 8.11(m, 2H), 8.23(d, J=1.6Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

実施例 8 8 4



ジメチル (4 - {4 - [4 - (5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル) キナゾリン - 6 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} ベンジル) アミン

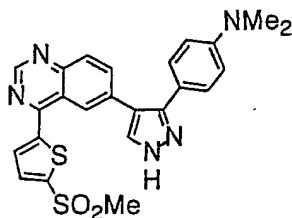
実施例 8 4 と同様の方法で、ジメチル (4 - {4 - [4 - (5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル) キナゾリン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} ベンジル) アミン (実施例 7 7 6 化合物) 7 5 m g から、標題化合物 3 4 m g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.28(s, 6H), 3.24(s, 3H), 3.52(s, 2H), 7.03(d, J=4.0Hz, 1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 2H), 7.43(d, J=8.4Hz, 2H), 7.56(d, J=4.0Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 8.02(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.11(d,

$J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.20(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 9.26(s, 1H)

#### 実施例 8 8 5



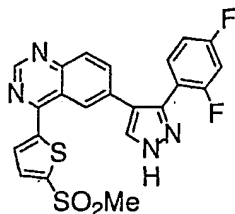
ジメチル (4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 *H* - ピラゾール - 3 - イル } フェニル ) アミン

実施例 8 4 と同様の方法で、ジメチル (4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 *H* - ピラゾール - 3 - イル } フェニル ) アミン (実施例 7 7 8 化合物) 1 1 1 mg から、標題化合物 6 0 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.06(s, 6H), 3.23(s, 3H), 6.77(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 6.98(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.31(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.47(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.90(s, 1H), 8.10(m, 2H), 8.25(s, 1H), 9.23(s, 1H)

#### 実施例 8 8 6



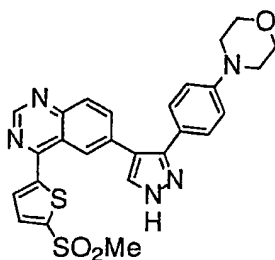
6 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル ] - 4 - ( 5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル ) キナゾリン

実施例 8 4 と同様の方法で、6 - [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル ] - 4 - ( 5 - メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル ) キナゾリン (実施例 7 8 0 化合物) 2 0 1 mg から、標題化合物 7 4 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.46(s, 3H), 7.30(m, 3H), 7.59(m, 1H), 7.75(d, J=4.0Hz, 1H), 8.09(m, 3H), 8.50(brs, 1H), 9.23(s, 1H), 13.48(brs, 1H)

#### 実施例 8 8 7



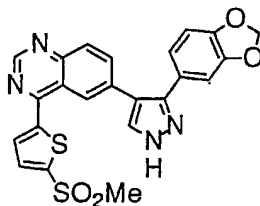
4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

実施例 8 4 と同様の方法で、4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン (実施例 7 8 2 化合物) 1 3 1 m g から、標題化合物 3 4 m g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.16(m, 4H), 3.45(s, 3H), 3.75(m, 4H), 7.02(m, 2H), 7.28(m, 3H), 7.70(d, J=4.0Hz, 1H), 8.00-8.24(m, 4H), 9.21(s, 1H)

#### 実施例 8 8 8



6-(3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル)-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン

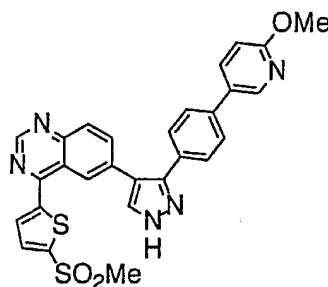
実施例 8 4 と同様の方法で、6-(3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル

－1－トリチル－1*H*－ピラゾール－4－イル）－4－（5－メチルスルホニルチオフェン－2－イル）キナゾリン（実施例 7 8 4 化合物）4 6 m g から、標題化合物 1 7 m g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.25(s, 3H), 6.04(s, 2H), 6.90(m, 2H), 6.96(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.18(d, J=4.0Hz, 1H), 7.65(d, J=4.0Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.04(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 8.22(d, J=1.2Hz, 1H), 9.26(s, 1H)

実施例 8 8 9



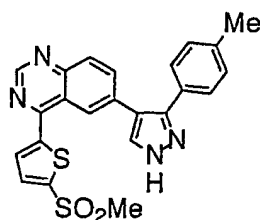
6－{3－[4－（6－メトキシピリジン－3－イル）フェニル]－1*H*－ピラゾール－4－イル}－4－（5－メチルスルホニルチオフェン－2－イル）キナゾリン

実施例 8 4 と同様の方法で、6－{3－[4－（6－メトキシピリジン－3－イル）フェニル]－1－トリチル－1*H*－ピラゾール－4－イル}－4－（5－メチルスルホニルチオフェン－2－イル）キナゾリン（実施例 7 8 6 化合物）1 5 7 m g から、標題化合物 8 6 m g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.88(s, 3H), 6.91(d, J=8.8Hz, 1H), 7.44(m, 1H), 7.55(m, 4H), 7.69-7.86(m, 3H), 8.07(m, 4H), 8.25(brs, 1H), 8.36(m, 1H), 8.54(m, 1H), 9.24(s, 1H)

実施例 8 9 0



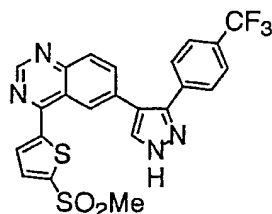
4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-(3-*p*-トリル-1-*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-(3-*p*-トリル-1-トリチル-1-*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(実施例 788 化合物) 248mg から、標題化合物 125mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ : 2.35(s, 3H), 3.44(s, 3H), 7.20-7.40(m, 5H), 7.66(d, J=4.0Hz, 1H), 8.01-8.20(m, 3H), 8.34(brs, 1H), 9.22(s, 1H)

実施例 891



4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-*H*-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

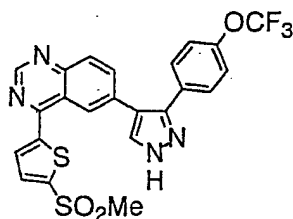
実施例 84 と同様の方法で、4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-トリチル-1-*H*-ピラゾール-4-イル]キナゾリン(実施例 790 化合物) 260mg から、標題化合物 88mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ : 3.44(s, 3H), 7.55(d, J=4.0Hz, 1H), 7.69(d, J=4.0Hz, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 2H), 7.81(d, J=8.0Hz, 2H), 8.05(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.11(d, J=8.8Hz, 1H), 8.25(d, J=1.6Hz, 1H),

8.33(brs, 1H), 9.28(s, 1H)

### 実施例 892



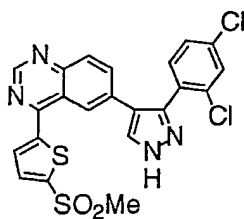
4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-トリフル  
オロメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-  
-6-[3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラ  
ゾール-4-イル]キナゾリン (実施例 792 化合物) 255 mg から、標題化合  
物 102 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.45(s, 3H), 7.45(m, 2H), 7.54(d, J=4.0Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 2H), 7.72(d, J=4.0Hz,  
1H), 8.06(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.24(d, J=1.6Hz, 1H), 8.26-8.42(br,  
1H), 9.27(s, 1H)

### 実施例 893



6-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(  
(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン

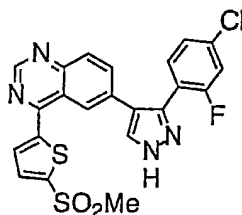
実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリ  
チル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-  
2-イル)キナゾリン (実施例 794 化合物) 146 mg から、標題化合物 73 m

g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 3.48(s, 3H), 7.15(bris, 1H), 7.60(m, 2H), 7.80(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95(bris, 1H), 8.08(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.20(dd,  $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.56(bris, 1H), 9.23(s, 1H)

実施例 894



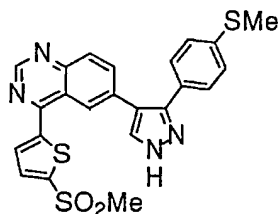
6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]  
-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン (実施例 796 化合物) 200mg から、標題化合物 101mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 3.48(s, 3H), 7.30(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.51(m, 2H), 7.60(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.76(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.12(m, 3H), 8.52(s, 1H), 9.25(s, 1H), 13.54(bris, 1H)

実施例 895



6-[3-(4-メチルスルファニルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]  
-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(4-メチルスルファニルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチオフ

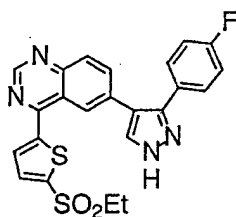


エン-2-イル) キナゾリン (実施例 797 化合物) 298 mg から、標題化合物 107 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.50(s, 3H), 3.46(s, 3H), 7.35(d, J=4.0Hz, 1H), 7.36-7.44(m, 4H), 7.73(d, J=4.0Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.20(d, J=1.6Hz, 1H), 8.24(brs, 1H), 9.25(s, 1H)

実施例 896



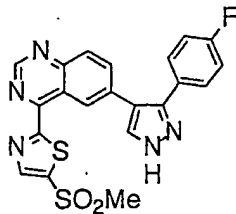
4-(5-エタンスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、4-(5-エタンスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン (実施例 799 化合物) 258 mg から、標題化合物 128 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.40(t, J=7.2Hz, 3H), 3.29(q, J=7.2Hz, 2H), 7.09(d, J=4.0Hz, 1H), 7.16(t, J=8.8Hz, 2H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.49(d, J=8.8Hz, 1H), 7.58(d, J=4.0Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.00(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(d, J=1.6Hz, 1H), 9.27(s, 1H)

実施例 897



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)キナゾリン

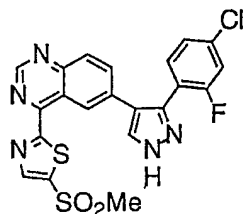
実施例 8 4 と同様の方法で、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)キナゾリン(実施例 8 0 1 化合物) 5 6 m g から、標題化合物 2 2 m g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.55(s, 3H), 7.17-7.38(m, 2H), 7.49(m, 2H), 8.10(m, 2H), 8.31(brs, 1H), 8.48(s, 1H), 9.37(s, 1H), 9.42(m, 1H), 13.30-13.50(br, 1H)

MS m/e (ESI) 452 (MH<sup>+</sup>)

実施例 8 9 8



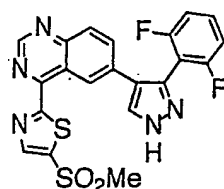
6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)キナゾリン

実施例 8 4 と同様の方法で、6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)キナゾリン(実施例 8 0 3 化合物) 1 5 7 m g から、標題化合物 7 3 m g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.55(s, 3H), 7.48(m, 2H), 7.59(t, J=8.0Hz, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.26(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.35(brs, 1H), 8.50(s, 1H), 9.22(brs, 1H), 9.34(s, 1H), 13.54(brs, 1H)

実施例 8 9 9



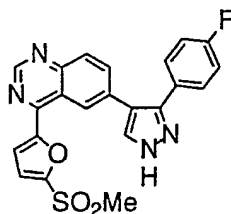
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)キナゾリン (実施例 805 化合物) 86 mg から、標題化合物 43 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.58(s, 3H), 7.31(m, 2H), 7.61(m, 1H), 8.11(d, J=9.2Hz, 1H), 8.31(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 9.23(brs, 1H), 9.34(s, 1H), 13.61(brs, 1H)

実施例 900



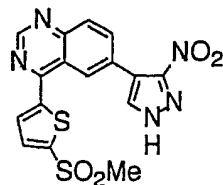
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルフラン-2-イル)キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルフラン-2-イル)キナゾリン (実施例 807 化合物) 71 mg から、標題化合物 33 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.40(s, 3H), 7.18-7.36(m, 2H), 7.51(m, 4H), 7.90(m, 1H), 8.03(m, 1H), 8.29(s, 1H), 8.58(s, 1H), 9.34(s, 1H), 13.30-13.50(br, 1H)

## 実施例 901

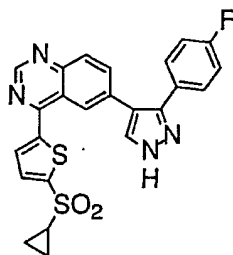


4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-(3-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (実施例 809 化合物) 8 mg から、標題化合物 3 mg を黄色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 402 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 902



4-(5-シクロプロパンスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

実施例 80 と同様の方法で、4-(5-シクロプロパンスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン (実施例 810 化合物) 269 mg から、標題化合物 124 mg を黄色結晶として得た。

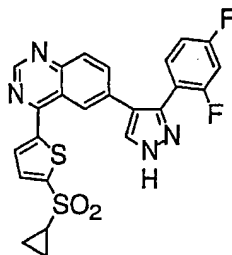
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.15(m, 2H), 1.45(m, 2H), 2.66(m, 1H), 7.07(d, J=4.0Hz, 1H), 7.08(t, J=8.8Hz, 2H), 7.48(m, 2H), 7.57(d, J=4.0Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.99(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.12(d,

$J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.18(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 9.27(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 477 ( $MH^+$ )

### 実施例 903



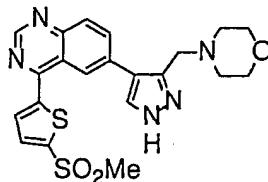
4-(5-シクロプロパンスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

実施例 80 と同様の方法で、4-(5-シクロプロパンスルホニルチオフェン-2-イル)-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン (実施例 811 化合物) 302 mg から、標題化合物 101 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.15(m, 2H), 1.46(m, 2H), 2.66(m, 1H), 6.94(m, 1H), 7.01(m, 1H), 7.16(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48(m, 1H), 7.61(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.94(s, 1H), 7.96(dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.11(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.17(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 9.28(s, 1H)

### 実施例 904



4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-6-(3-モルホリン-4-イルメチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

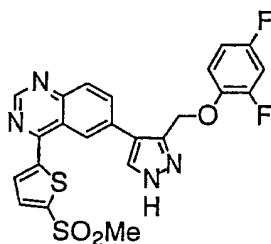
実施例 84 と同様の方法で、4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)

－ 6 －（ 3－モルホリン－ 4－イルメチル－ 1－トリチル－ 1 *H*－ピラゾール－ 4－イル）キナゾリン（実施例 8 1 2 化合物） 3 5 m g から、標題化合物 1 5 m g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.52(m, 4H), 3.28(s, 3H), 3.68(m, 4H), 3.73(s, 2H), 7.85(m, 3H), 8.14(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.18(d, J=8.8Hz, 1H), 8.42(brs, 1H), 9.32(s, 1H)

実施例 9 0 5



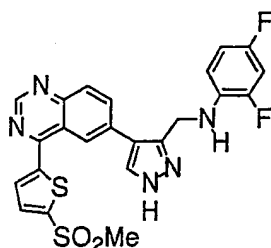
6－〔 3－（ 2， 4－ジフルオロフェノキシメチル）－ 1 *H*－ピラゾール－ 4－イル〕－ 4－（ 5－メチルスルホニルチオフェン－ 2－イル）キナゾリン

実施例 8 4 と同様の方法で、 6－〔 3－（ 2， 4－ジフルオロフェノキシメチル）－ 1－トリチル－ 1 *H*－ピラゾール－ 4－イル〕－ 4－（ 5－メチルスルホニルチオフェン－ 2－イル）キナゾリン（実施例 8 1 3 化合物） 5 1 m g から、標題化合物 1 0 m g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.40(s, 3H), 5.35(s, 2H), 7.03(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.46(d, J=4.0Hz, 1H), 8.10(d, J=4.0Hz, 1H), 8.14(d, J=9.2Hz, 1H), 8.36(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.45(br, 1H), 8.63(brs, 1H), 9.28(s, 1H)

実施例 9 0 6

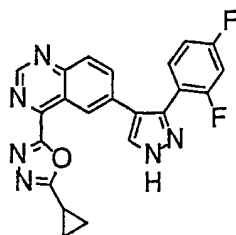


2, 4-ジフルオロフェニル {4- [4- (5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) キナゾリン-6-イル] -1 H-ピラゾール-3-イルメチル} アミン  
 水素化ナトリウム 15 mg を *N, N*-ジメチルホルムアミド 2 mL に懸濁させ、窒素気流中氷水冷却下に (2, 4-ジフルオロフェニル) カルバミン酸 *t*-ブチルエステル 41 mg の *N, N*-ジメチルホルムアミド溶液 3 mL を加え、20 分撹拌した。次いで実施例 812 の合成過程で得られた 6- (3-ブロモメチル-1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル) -4- (5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) キナゾリン 107 mg の *N, N*-ジメチルホルムアミド溶液 3 mL を少しずつ加え、さらに 20 分撹拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて有機層を分取し、水+飽和食塩水 (x 2)、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して 2, 4-ジフルオロフェニル {4- [4- (5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) キナゾリン-6-イル] -1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イルメチル} カルバミン酸 *t*-ブチルエステルの粗生成物 23 mg を黄色アモルファスとして得た。実施例 84 と同様の方法で、この化合物から標題化合物 4. 8 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.23(s, 3H), 4.47(s, 2H), 6.67(m, 1H), 6.77(m, 1H), 6.87(m, 1H), 7.39(d, J=4.0Hz, 1H), 7.74(d, J=4.0Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 8.08(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.18(d, J=8.8Hz, 1H), 8.59(d, J=2.0Hz, 1H), 9.30(s, 1H)

実施例 907



4-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

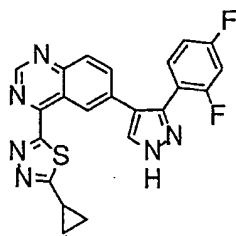
実施例 84 と同様の方法で、4-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン（実施例 814 化合物）86 mg から、標題化合物 37 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.28-1.40(m, 4H), 2.35(m, 1H), 6.87-6.97(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.85(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 9.40(d, J=1.6Hz, 1H), 9.43(s, 1H)

MS m/e (ESI) 417(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 908



4-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)-6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン

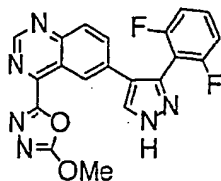
実施例 84 と同様の方法で、4-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)-6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン（実施例 815 化合物）193 mg から、標題化合物 73 mg を淡黄色結晶として得た。



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.23(m, 2H), 1.33(m, 2H), 2.66(m, 1H), 7.12-7.32(m, 2H), 7.56(m, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 8.22-8.50(br, 1H), 9.27(brs, 1H), 9.32(s, 1H)

#### 実施例 909



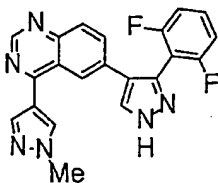
6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-((5-メトキシ[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-((5-メトキシ[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン (実施例 816 化合物) 141 mg から、標題化合物 31 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.33(s, 3H), 7.01(d, J=8.4Hz, 1H), 7.03(d, J=8.4Hz, 1H), 7.42(m, 1H), 7.86(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 9.33(d, J=2.0Hz, 1H), 9.39(s, 1H)

#### 実施例 910



6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

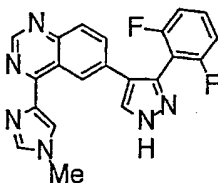
実施例 80 と同様の方法で、6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-

4-イル) キナゾリン (実施例 8 1 7 化合物) 1 2 6 m g から、標題化合物 6 3 m g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.94(s, 3H), 7.24(brs, 2H), 7.38(brs, 1H), 7.66(s, 1H), 7.96(d, J=8.4Hz, 1H), 8.00(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.42-8.60(br, 1H), 9.11(s, 1H), 13.57(brs, 1H)

#### 実施例 9 1 1



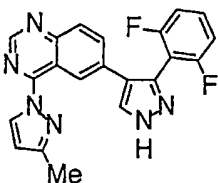
6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-4-(1-メチル-1 H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン

実施例 8 4 と同様の方法で、6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1 H-ピラゾール-4-イル]-4-(1-メチル-1 H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン (実施例 8 1 8 化合物) 2 1 4 m g から、標題化合物 6 5 m g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.76(s, 3H), 7.05-7.36(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.87(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, J=8.0Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 8.43(s, 1H), 9.03(s, 1H), 9.61(s, 1H), 13.47(brs, 1H)

#### 実施例 9 1 2



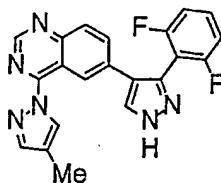
6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-4-(3-メチルピラゾール-1-イル) キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、6-〔3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル〕-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)キナゾリン(実施例 819 化合物) 72 mg から、標題化合物 33 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.36(s, 3H), 6.31(d, J=2.4Hz, 1H), 6.96(t, J=8.0Hz, 2H), 7.35(m, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 8.63(d, J=2.8Hz, 1H), 9.00(s, 1H), 9.56(dd, J=1.6Hz, 1H)

実施例 913



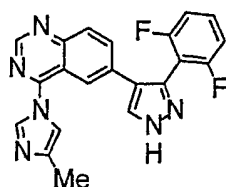
6-〔3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール-4-イル〕-4-(4-メチルピラゾール-1-イル)キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、6-〔3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル〕-4-(4-メチルピラゾール-1-イル)キナゾリン(実施例 820 化合物) 31 mg から、標題化合物 12 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.17(s, 3H), 7.01(t, J=8.0Hz, 2H), 7.41(m, 1H), 7.52(s, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.95(d, J=9.2Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.99(s, 1H), 9.48(dd, J=2.0Hz, 1H)

実施例 914



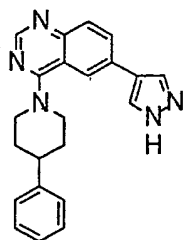
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)キナゾリン

実施例 84 と同様の方法で、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)キナゾリン (実施例 821 化合物) 32 mg から、標題化合物 9 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.32(s, 3H), 7.05(m, 3H), 7.47(m, 1H), 7.87(d, J=1.2Hz, 1H), 7.97(m, 3H), 8.11(d, J=9.2Hz, 1H), 9.12(s, 1H)

実施例 915



4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-6-(1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

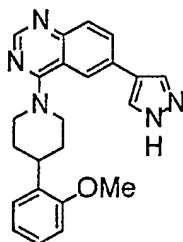
実施例 80 と同様の方法で、4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (実施例 822 化合物) 165 mg から、標題化合物 93 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.05(m, 4H), 2.90(m, 1H), 3.28(m, 2H), 4.51(m, 2H), 7.24-7.38(m, 5H), 7.89(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.93(dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H), 7.95(brs, 2H), 8.02(dd, J=1.6, 0.4 Hz, 1H), 8.74(s,

1H)

## 実施例 9 1 6



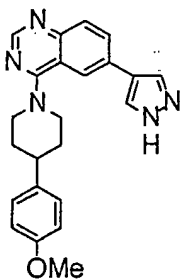
4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]-6-(1H-ピラ  
ゾール-4-イル)キナゾリン

実施例 80 と同様の方法で、4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(実施例 823 化合物) 120 mg から、標題化合物 33 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.63(br, 2H), 2.90(m, 2H), 3.88(s, 3H), 4.06(m, 2H), 4.48(m, 2H), 5.93(m, 1H), 6.94(m, 2H), 7.21(dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.29(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.92(m, 4H), 8.06(s, 1H), 8.70(s, 1H)

## 実施例 9 1 7



4-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]-6-(1H-ピラ  
ゾール-4-イル)キナゾリン

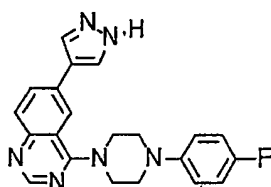
実施例 80 と同様の方法で、4-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(実施

例 8 2 4 化合物) 2 5 6 m g から、標題化合物 8 2 m g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 1.91-2.10(m, 4H), 2.80(m, 1H), 3.28(m, 2H), 3.80(s, 3H), 4.51(m, 2H), 6.90(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.22(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.87-7.98(m, 4H), 8.02(s, 1H), 8.73(s, 1H)

実施例 9 1 8



4 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6 - ( 1 H - ピラゾール 4 - イル ) キナゾリン

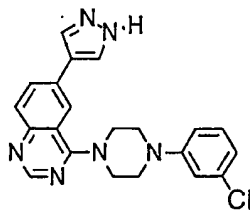
実施例 2 6 8 と同様の方法より、6 - ブロモ - 4 - クロロキナゾリン 2 0 0 m g と 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジン 2 2 0 m g 、1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 3 0 0 m g から得られた化合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルにより抽出した、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 1 2 0 m g を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  : 3.40(m, 4H), 4.29(m, 4H), 6.95-7.00(m, 2H), 7.06-7.12(m, 2H), 7.80(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.24-8.30(m, 4H), 8.80(s, 1H)

実施例 9 1 8 と同様にして実施例 9 1 9 から 9 2 2 の化合物を得た。

実施例 9 1 9

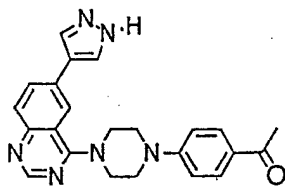


4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.46(m, 4H), 3.88(m, 4H), 6.80(dd, J=2.0, 7.6Hz, 1H), 6.94(dd, J=2.0, 7.6Hz, 1H), 6.99(t, J=2.0Hz, 1H), 7.24(t, J=7.6Hz, 1H), 7.80(d, J=9.2Hz, 1H), 8.08-8.12(m, 3H), 8.39(s, 1H), 8.59(s, 1H)

実施例 9 2 0

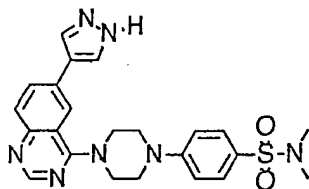


1 - (4 - {4 - [6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル} フェニルエタノン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.45(s, 3H), 3.65(m, 4H), 3.95(m, 4H), 6.99(d, J=9.0Hz, 2H), 7.79(d, J=8.6Hz, 1H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H), 8.08-8.14(m, 3H), 8.38(s, 1H), 8.59(s, 1H)

実施例 9 2 1

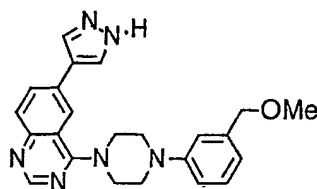


N, N - ジメチル - 4 - {4 - [6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル} ベンゼンスルホンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.54(s, 6H), 3.65(m, 4H), 3.96(m, 4H), 7.09(d, J=8.4Hz, 2H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.80(d, J=8.2Hz, 1H), 8.08-8.14(m, 3H), 8.38(s, 1H), 8.59(s, 1H)

## 実施例 9 2 2

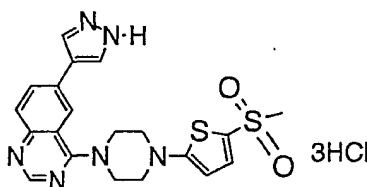


4-[4-(3-メトキシメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.41(s, 3H), 3.47(m, 4H), 3.95(m, 4H), 4.46(s, 2H), 6.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93(d, J=8.0Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 7.28 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.88-7.96(m, 4H), 8.02(d, J=1.5Hz, 1H), 8.75 (s, 1H)

## 実施例 9 2 3



4-[4-(5-メチルスルホニルチオフエン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3塩酸塩

実施例 9 1 8 と同様の方法より、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 120 mg と 1-(5-メチルスルホニルチオフエン-2-イル)ピペラジン 120 mg、1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 260 mg から得られた 4-[4-(5-メチルスルホニルチオフエン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリンを酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液により処理し、得られた不溶物を集め、標題化合物を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

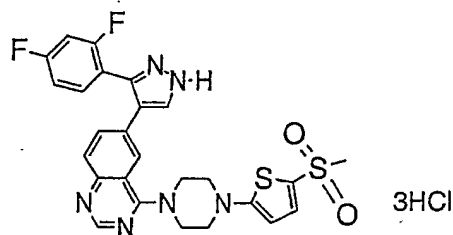
δ: 3.19(s, 3H), 3.60(m, 4H), 4.39(m, 4H), 6.29 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=4.4Hz, 1H),



7.90(d, J=8.6, 1H), 8.24-8.32(m, 4H), 8.85(s, 1H)

実施例 9 2 3 と同様の方法より、実施例 9 2 4 から実施例 9 2 6 の化合物を得た。

#### 実施例 9 2 4

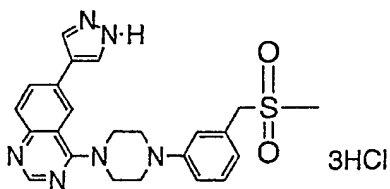


6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-[4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)ピペラジン-1-イル]キナゾリン・3塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.20(s, 3H), 3.42(m, 4H), 4.10(m, 4H), 6.25 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.26(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.49 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.60(m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.90-7.96(m, 2H), 8.23(s, 1H), 8.86 (s, 1H)

#### 実施例 9 2 5



4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3塩酸塩

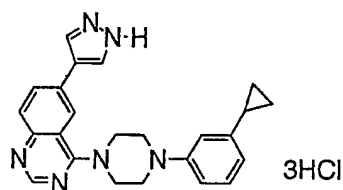
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.97(s, 2H), 2.89(s, 3H), 3.52(m, 4H), 4.41(m, 4H), 6.85 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.94-7.00(m,

2H), 7.27 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.93(d, J=9.2, 1H), 8.30-8.34(m, 4H), 8.85 (s, 1H)

#### 実施例 9 2 6

4 - [4 - (3 - シクロプロピルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン・3 塩酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

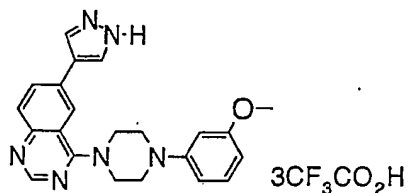
δ : 0.67(m, 2H), 0.91(m, 2H), 1.89(m, 1H), 3.55(m, 4H), 4.47(m, 4H), 6.67 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.86-6.96(m, 2H), 7.18(t, J=7.9Hz, 1H), 7.99(d, J=9.2, 1H), 8.30-8.36(m, 4H), 8.86 (s, 1H)

実施例 2 6 8 と同様の方法より、6 - ブロモ - 4 - クロロキナゾリンと市販アミンあるいは製造例 3 6 6 - 3 6 8、製造例 4 2 7 - 4 4 3 により得られたアミンを出発原料として、実施例 9 2 7 から実施例 9 7 3 の化合物を合成した。

#### 実施例 9 2 7

4 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン・3 トリフルオロ酢酸塩

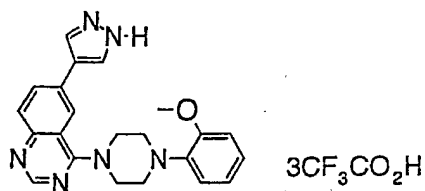
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)



δ : 3.48(m, 4H), 3.72(s, 3H), 4.36(m, 4H), 6.38(dd, J=2.2, 8.1Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.52 (dd, J=8.1, 2.2Hz, 1H), 7.14(t, J=8.1Hz, 1H), 7.81(d, J=9.0Hz, 1H), 8.27-8.31 (m, 4H),

8.83 (s, 1H)

## 実施例 928

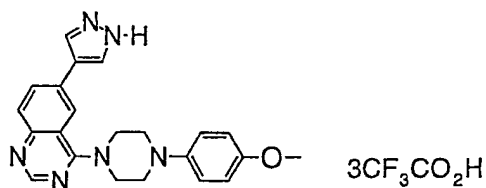


4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラ  
ゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.20(m, 4H), 3.82(s, 3H), 4.38(m, 4H), 6.85-7.00(m, 4H), 7.80(d, J=8.8, 1H), 8.24-  
8.32(m, 4H), 8.82(s, 1H)

## 実施例 929

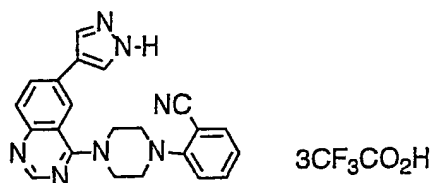


4-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラ  
ゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 3.40(m, 4H), 3.76(s, 3H), 4.57(m, 4H), 6.90(d, J=8.8Hz, 2H), 7.09(d, J=8.8,  
2H), 7.82(d, J=8.8Hz, 1H), 8.22(s, 2H), 8.29(dd, J=1.8, 8.8Hz, 1H), 8.35(d, J=1.8, 1H), 8.  
67(s, 1H)

## 実施例 930

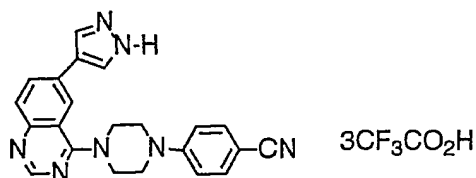


2 - { 4 - [ 6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) キナゾリン - 4 - イル - ] ピペ  
ラジン - 1 - イル } ベンゾニトリル ・ 3 トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ : 3.42(m, 4H), 4.60(m, 4H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.58-7.70(m, 2H), 7.83(d, J=8.8, 1H),  
8.23(s, 2H), 8.30(dd, J=1.8, 8.8Hz, 1H), 8.37(d, J=1.8, 1H), 8.68(s, 1H)

#### 実施例 9 3 1

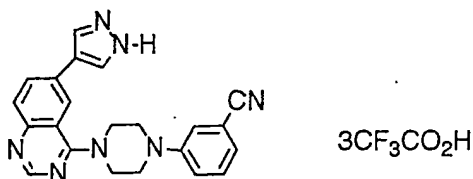


4 - { 4 - [ 6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) キナゾリン - 4 - イル - ] ピペ  
ラジン - 1 - イル } ベンゾニトリル ・ 3 トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.73(m, 4H), 4.40(m, 4H), 6.94(d, J=8.6Hz, 2H), 7.63(d, J=8.6Hz, 2H), 7.82(d, J=8.8,  
1H), 8.26-8.34(m, 4H), 8.84(s, 1H)

#### 実施例 9 3 2

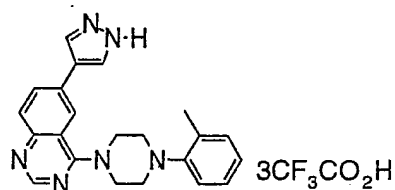


3 - { 4 - [ 6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) キナゾリン - 4 - イル - ] ピペ  
ラジン - 1 - イル } ベンゾニトリル ・ 3 トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.60(m, 4H), 4.32(m, 4H), 7.17(d, J=8.6Hz, 1H), 7.25(dd, J=1.6, 8.6Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.43(t, J=8.6Hz, 1H), 7.80(d, J=8.8Hz, 1H), 8.24-8.32(m, 4H), 8.81(s, 1H)

## 実施例 9 3 3

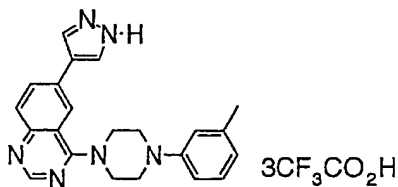


6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-ortho-トリルピペラジン-1-イル)-キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.34(s, 3H), 3.07(m, 4H), 4.38(m, 4H), 6.96-7.04(m, 2H), 7.12-7.22(m, 2H), 7.81(d, J=8.8Hz, 1H), 8.24-8.32(m, 4H), 8.83(s, 1H)

## 実施例 9 3 4

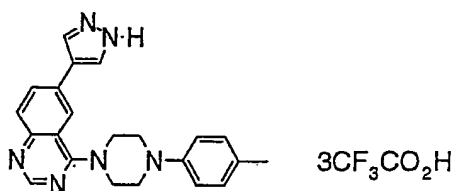


6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-m-トリルピペラジン-1-イル)-キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.26(s, 3H), 3.45(m, 4H), 4.28(m, 4H), 6.62(d, J=8.0, 1H), 6.72-6.78(m, 2H), 7.12(t, J=8.0Hz, 1H), 7.80(d, J=8.8Hz, 1H), 8.24-8.32(m, 4H), 8.79(s, 1H)

## 実施例 9 3 5

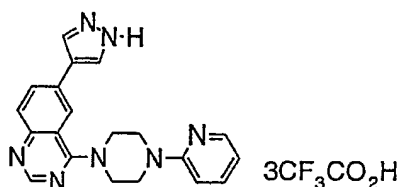


6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-p-トリルピペラジン-1-イル)-キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.20(s, 3H), 3.39(m, 4H), 4.32(m, 4H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.06(d, J=8.5Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.24-8.32(m, 4H), 8.80(s, 1H)

#### 実施例 9 3 6

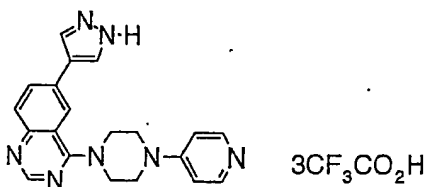


6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.90(m, 4H), 4.43(m, 4H), 6.83(t, J=6.2Hz, 1H), 7.04(d, J=8.6Hz, 1H), 7.78-7.86 (m, 2H), 8.13(d, J=6.2Hz, 1H), 8.26-8.33(m, 4H), 8.86(s, 1H)

#### 実施例 9 3 7

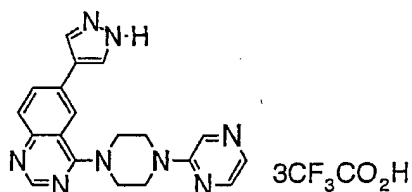


6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.98(m, 4H), 4.43(m, 4H), 7.13(d, J=7.7Hz, 2H), 7.83(d, J=8.6Hz, 1H), 8.24-8.36(m, 6H), 8.85(s, 1H)

## 実施例 938

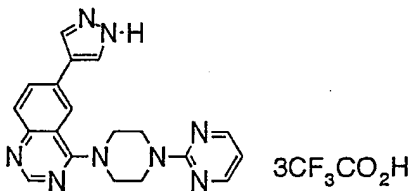


6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-ピラジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.89(m, 4H), 4.33(m, 4H), 7.81(d, J=9.2Hz, 1H), 7.88(d, J=2.6Hz, 1H), 8.12(m, 1H), 8.24-8.32(m, 5H), 8.85(s, 1H)

## 実施例 939

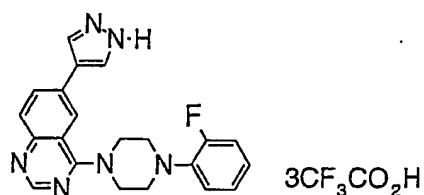


6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)キナゾリン・4トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 4.01(m, 4H), 4.37(m, 4H), 6.71(t, J=4.6Hz, 1H), 7.81(d, J=9.0Hz, 1H), 8.26-8.32(m, 4H), 8.42(d, J=4.6Hz, 2H), 8.84(s, 1H)

## 実施例 940

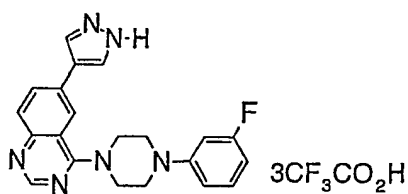


4-[4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.28(m, 4H), 4.32(m, 4H), 6.96-7.20(m, 4H), 7.81(d, J=9.0Hz, 1H), 8.22-8.34(m, 4H), 8.80(s, 1H)

#### 実施例 9 4 1

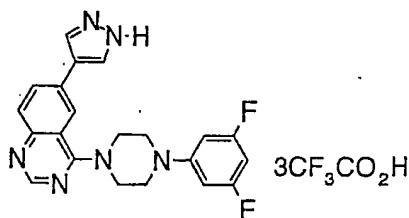


4-[4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.54(m, 4H), 4.29(m, 4H), 6.55(t, J=8.0Hz, 1H), 6.70-6.79(m, 2H), 7.25(q, J=8.0, 1H), 7.80(d, J=9.2Hz), 8.22-8.34(m, 4H), 8.80(s, 1H)

#### 実施例 9 4 2



4-[4-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H

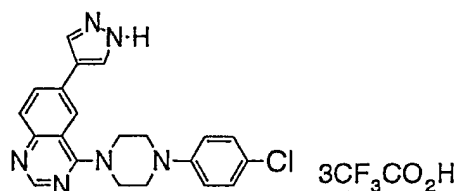


－ピラゾール－４－イル）キナゾリン・３トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.60(m, 4H), 4.29(m, 4H), 6.49(m, 1H), 6.60(dd, J=2.0, 11.2Hz, 2H), 7.81(d, J=9.0Hz, 1H), 8.23-8.34(m, 4H), 8.80(s, 1H)

実施例 9 4 3

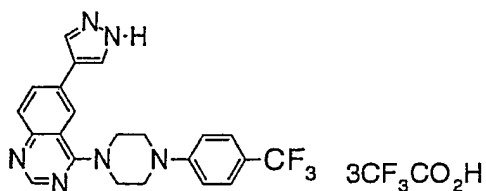


4－[4－（４－クロロフェニル）ピペラジン－１－イル]－６－（１H－ピラゾール－４－イル）キナゾリン・３トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.45(m, 4H), 4.32(m, 4H), 6.94(d, J=9.0, 2H), 7.27(d, J=9.0Hz, 2H), 7.80(d, J=9.3Hz, 1H), 8.24-8.30(m, 4H), 8.81(s, 1H)

実施例 9 4 4

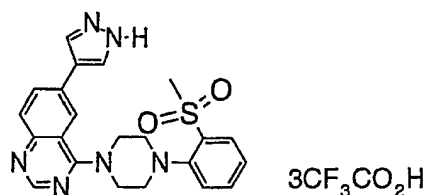


4－[4－（４－トリフルオロメチルフェニル）ピペラジン－１－イル]－６－（１H－ピラゾール－４－イル）キナゾリン・３トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.67(m, 4H), 4.36(m, 4H), 7.01(d, J=8.4Hz, 2H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 8.24-8.30(m, 4H), 8.82(s, 1H)

実施例 9 4 5

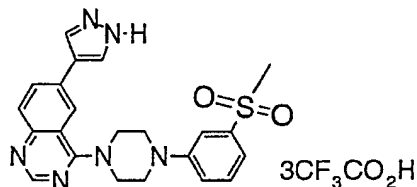


4-[4-(2-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.15(s, 3H), 3.20(m, 4H), 4.38(m, 4H), 7.47(t, J=8.0Hz, 1H), 7.59(d, J=8.0Hz, 1H), 7.74(t, J=8.0Hz, 1H), 7.82(d, J=8.8Hz, 1H), 7.94(d, J=8.0Hz, 1H), 8.24-8.32(m, 4H), 8.84(s, 1H)

実施例 9 4 6

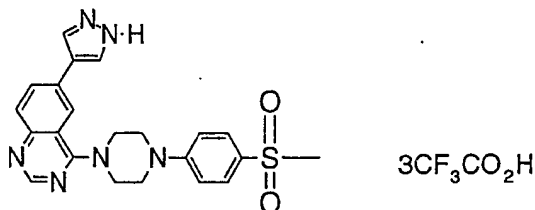


4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.15(s, 3H), 3.64(m, 4H), 4.39(m, 4H), 7.21-7.34(m, 3H), 7.50(t, J=8.0Hz, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 8.25-8.34(m, 4H), 8.84(s, 1H)

実施例 9 4 7

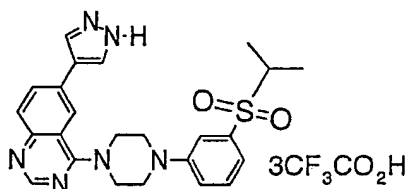


4-[4-(4-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

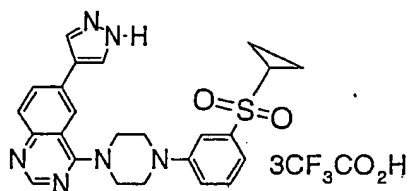
δ : 3.09(s, 3H), 3.73(m, 4H), 4.36(m, 4H), 7.01(d, J=9.0Hz, 2H), 7.72(d, J=9.0Hz, 2H), 7.80(d, J=8.6Hz, 1H), 8.25-8.32(m, 4H), 8.82(s, 1H)

## 実施例 9 4 8

4-[4-(3-イソプロピルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

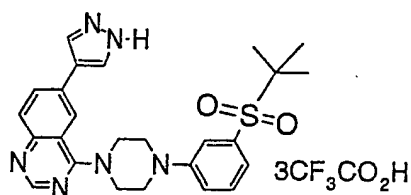
δ : 1.15(d, J=7.0, 1H), 3.42(m, 1H), 3.63(m, 4H), 4.36(m, 4H), 7.18-7.28(m, 3H), 7.51(t, J=8.7Hz, 1H), 7.81(d, J=9.4Hz, 1H), 8.25-8.34(m, 4H), 8.83(s, 1H)

## 実施例 9 4 9

4-[4-(3-シクロプロピルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 0.98-1.12(m, 4H), 2.85(m, 1H), 3.62(m, 4H), 4.32(m, 4H), 7.22-7.31(m, 3H), 7.50(t, J=7.1Hz, 1H), 7.81(d, J=7.7Hz, 1H), 8.23-8.32(m, 4H), 8.80(s, 1H)

## 実施例 9 5 0

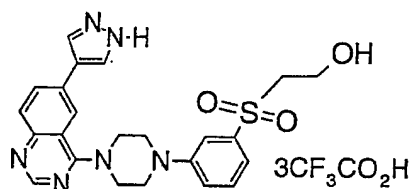


4 - [4 - (3 - t - ブチルスルホニルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 -  
(1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン・3 トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.23(s, 9H), 3.60(m, 4H), 4.32(m, 4H), 7.16-7.21(m, 2H), 7.29(d, d=8.0Hz, 1H), 7.51(t, J=8.0Hz, 1H), 7.80(d, J=8.6Hz, 1H), 8.23-8.32(m, 4H), 8.80(s, 1H)

#### 実施例 9 5 1

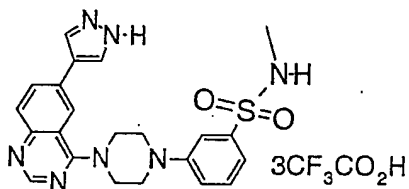


2 - (3 - {4 - [6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル]  
ピペラジン - 1 - イル} ベンゼンスルホニル) エタノール・3 トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.43(t, J=6.8Hz, 2H), 3.60-3.70(m, 6H), 4.37(m, 4H), 7.20-7.32(m, 3H), 7.49(t, J=8.2Hz, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 8.23-8.32(m, 4H), 8.83(s, 1H)

#### 実施例 9 5 2

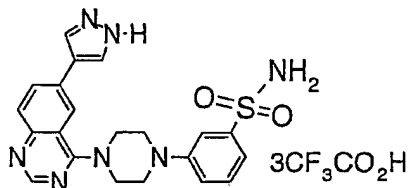


N - メチル - 3 - {4 - [6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 -  
イル] ピペラジン - 1 - イル} ベンゼンスルホンアミド・3 トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 2.69(s, 3H), 3.62(m, 4H), 4.56(m, 4H), 7.20-7.50(m, 4H), 7.81(d, J=8.1Hz, 1H), 8.22(s, 2H), 8.31(d, J=8.5Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.68(s, 1H)

## 実施例 9 5 3

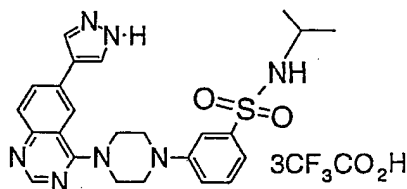


3 - { 4 - [ 6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } ベンゼンスルホンアミド ・ 3 トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.58(m, 4H), 4.33(m, 4H), 7.13(d, J=7.7Hz, 1H), 7.21(d, J=7.7Hz, 1H), 7.23(s, 2H), 7.33(s, 1H), 7.42(t, J=7.7Hz, 1H), 7.81(d, J=9.0Hz, 1H), 8.24-8.32(m, 4H), 8.81(s, 1H)

## 実施例 9 5 4

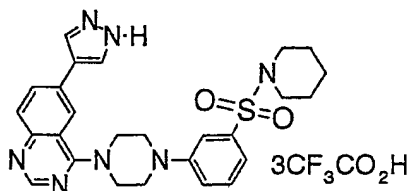


N - イソプロピル - 3 - { 4 - [ 6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } ベンゼンスルホンアミド ・ 3 トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 0.93(d, J=6.6Hz, 6H), 3.21(m, 1H), 3.59(m, 4H), 4.37(m, 4H), 7.13(d, J=7.5Hz, 1H), 7.18(d, J=7.5Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.43(t, J=7.5Hz, 1H), 7.49(d, J=7.1, 1H), 7.81(d, J=8.6Hz, 1H), 8.24-8.32(m, 4H), 8.83(s, 1H)

### 实施例 9 5 5

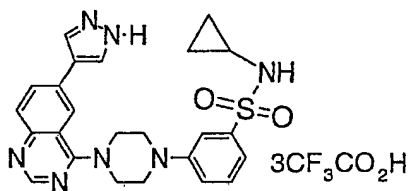


4- {4- [3- (ピペリジン-1-スルホニル) フェニル] ピペラジン-1-イル} -6- (1*H*-ピラゾール-4-イル) キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 1.30-1.40(m, 2H), 1.50-1.58(m, 4H), 3.59(m, 4H), 4.30(m, 4H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.22(d, J=7.9Hz, 1H), 7.48(t, J=7.9Hz, 1H), 7.80(d, J=8.6Hz, 1H), 8.22-8.32(m, 4H), 8.79(s, 1H)

### 实施例 956

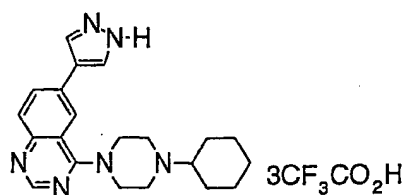


N-シクロプロピル-3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリ  
ン-4-イル]ピペラジン-1-イル}ベンゼンスルホンアミド・3トリフルオロ  
酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 0.38-0.48(m, 4H), 2.07(m, 1H), 3.59(m, 4H), 4.33(m, 4H), 7.13-7.28(m, 3H), 7.46(t, J=8.0Hz, 1H), 7.78-7.84(m, 2H), 8.20-8.30(m, 3H), 8.80(s, 1H)

### 实施例 957

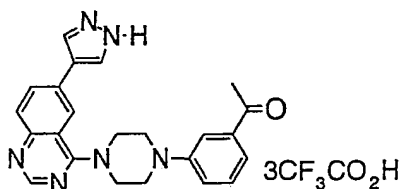


4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.05-2.15(m, 10H), 3.20-3.80(m, 5H), 4.52(m, 4H), 7.86(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.22(d, J=8.8Hz, 1H), 8.30(br.s, 2H), 8.77(s, 1H)

実施例 958

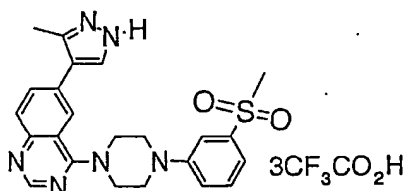


1-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニルエタノン  
3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.56(3H, s), 3.57(m, 4H), 4.38(m, 4H), 7.20(m, 1H), 7.38-7.44(m, 3H), 7.82(d, J=9.5Hz, 1H), 8.26-8.34(m, 4H), 8.84(s, 1H)

実施例 959

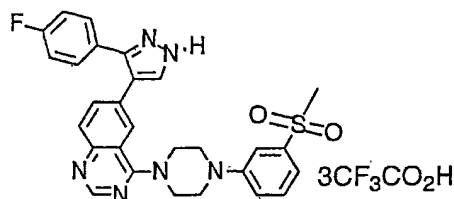


4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(3

－メチルー 1 H－ピラゾール－ 4－イル） キナゾリン・ 3 トリフルオロ酢酸塩<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

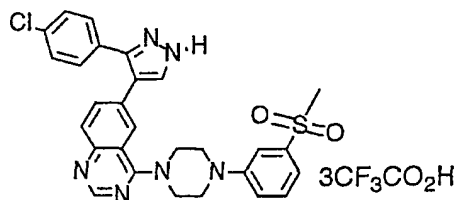
δ : 2.48(3H, s), 3.19(3H, s), 3.63(m, 4H), 4.36(m, 4H), 7.23(d, J=7.7Hz, 1H), 7.28(d, J=7.7Hz, 1H), 7.50(t, J=7.7Hz, 1H), 7.85(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 8.14-8.19(m, 2H), 8.85(s, 1H)

## 実施例 9 6 0

6－〔3－（4－フルオロフェニル）－1 H－ピラゾール－ 4－イル〕－ 4－〔4－（3－メチルスルホニルフェニル）ピペラジン－ 1－イル〕－キナゾリン・ 3 トリフルオロ酢酸塩<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.20(3H, s), 3.42(m, 4H), 4.04(m, 4H), 7.18-7.32(m, 5H), 7.44-7.54(m, 3H), 7.80(d, J=8.8Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.94(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.83(s, 1H)

## 実施例 9 6 1

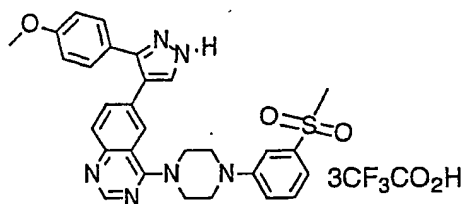
6－〔3－（4－クロロフェニル）－1 H－ピラゾール－ 4－イル〕－ 4－〔4－（3－メチルスルホニルフェニル）ピペラジン－ 1－イル〕－キナゾリン・ 3 トリフルオロ酢酸塩<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.19(3H, s), 3.38(m, 4H), 3.97(m, 4H), 7.20(d, J=8.0Hz, 1H), 7.29-7.34(m, 2H), 7.44-



7.54(m, 5H), 7.81-7.84(m, 2H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.81(s, 1H)

### 実施例 9 6 2

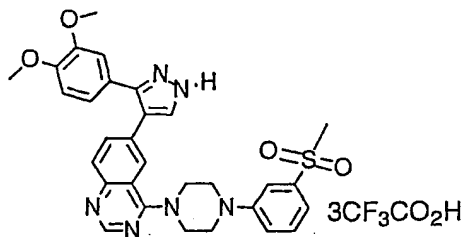


6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.21(3H, s), 3.37(m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.97(m, 4H), 7.01(d, J=8.8Hz, 2H), 7.16(d, J=7.9Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.30(d, J=7.9Hz, 1H), 7.36(d, J=8.8Hz, 2H), 7.53(t, J=7.9Hz, 1H), 7.81-7.86(m, 2H), 8.01-8.05(m, 2H), 8.82(s, 1H)

### 実施例 9 6 3

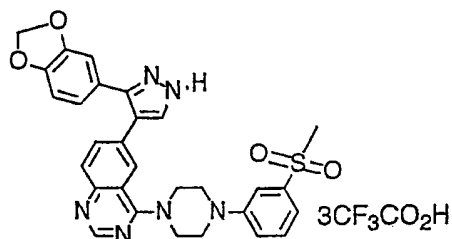


6-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.22(s, 3H), 3.35(m, 4H), 3.64(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.92(m, 4H), 6.91(d, J=8.2Hz, 1H), 6.98-7.03(m, 2H), 7.16(d, J=8.0Hz, 1H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.53(t, J=8.2Hz, 1H), 7.80-7.86(m, 2H), 8.01-8.05(m, 2H), 8.80(s, 1H)

## 実施例 964

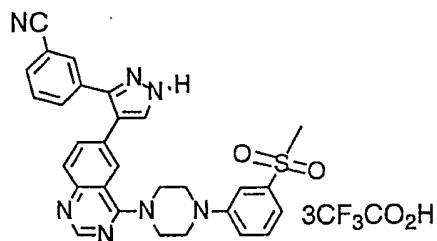


6-(3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.21(s, 3H), 3.43(m, 4H), 4.04(m, 4H), 5.99(s, 2H), 6.88(dd, J=1.6, 7.9Hz, 1H), 6.96(d, J=1.6Hz, 1H), 6.99(d, J=7.9Hz, 1H), 7.20(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.30-7.34(m, 2H), 7.52(t, J=7.9Hz, 1H), 7.80(d, J=8.6Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.97(d, J=8.6Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 8.82(s, 1H)

## 実施例 965



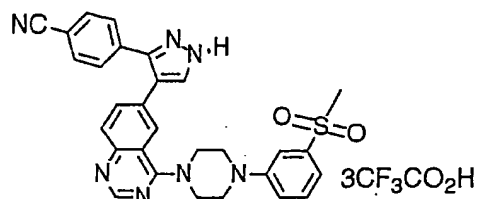
3-(4-{4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]キナゾリン-6-イル}-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.20(s, 3H), 3.40(m, 4H), 4.00(m, 4H), 7.21(d, J=8.2Hz, 1H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.52(t,

J=8.2Hz, 1H), 7.58-7.76 (m, 2H), 7.81(d, J=9.2Hz, 1H), 7.84-7.92(m, 4H), 8.16(s, 1H), 8.81(s, 1H)

### 实施例 9 6 6

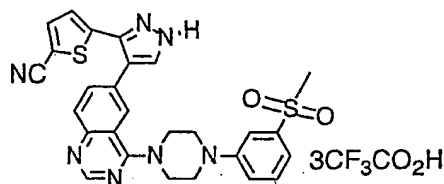


4- (4- {4- [4- (3-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン-1-イル]  
キナゾリン-6-イル} -1-H-ピラゾール-3-イル) ベンゾニトリル・3トリ  
フルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.19(s, 3H), 3.41(m, 4H), 4.05(m, 4H), 7.22(d, J=8.2Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.51(t, J=8.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.80-7.93(m, 5H), 8.20(s, 1H), 8.83(s, 1H)

### 实施例 967

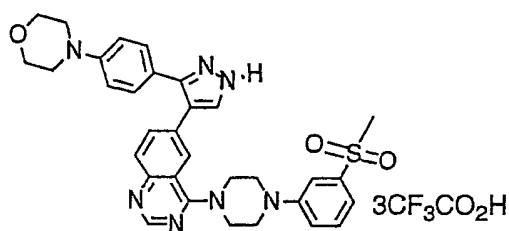


5- (4- {4- [4- (3-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン-1-イル]  
キナゾリン-6-イル} -1-H-ピラゾール-3-イル) チオフェン-2-カルボ  
ニトリル・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 3.20(s, 3H), 3.40(m, 4H), 4.15(m, 4H), 7.22(d, J=8.0Hz, 1H), 7.29(d, J=8.0Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.50(t, J=8.0Hz, 1H), 7.82-7.92 (m, 3H), 7.99(d, J=8.6Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.84(s, 1H)

## 実施例 968

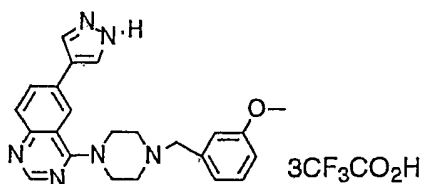


6-[3-(4-モルフォリン-4-イルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.08(m, 4H), 3.20(s, 3H), 3.37(m, 4H), 3.63(m, 4H), 3.99(m, 4H), 7.00(d, J=9.0Hz, 2H), 7.18(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 4H), 7.53(t, J=8.0Hz, 1H), 7.81(d, J=8.8Hz, 1H), 7.90(d, J=1.6Hz, 1H), 8.00-8.08(m, 2H), 8.83(s, 1H)

## 実施例 969

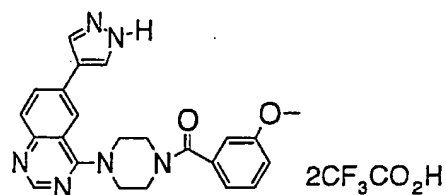


4-[4-(3-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.78(s, 3H), 3.60-4.00(m, 8H), 4.34(s, 2H), 7.01-7.13(m, 3H), 7.40(t, J=8.6Hz, 1H), 7.86(d, J=9.0Hz, 1H), 8.20-8.30(m, 4H), 8.81(s, 1H)

## 実施例 970

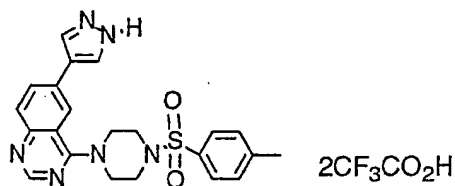


(3-メトキシフェニル) - {4 - [6 - (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-イル} メタノン・2トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.78(s, 3H), 3.60-3.90(m, 4H), 4.20-4.30(m, 4H), 7.01-7.08(m, 3H), 7.39(t, J=7.9Hz, 1H), 7.80(d, J=8.6Hz, 1H), 8.21-8.30(m, 4H), 8.82(s, 1H)

#### 実施例 971

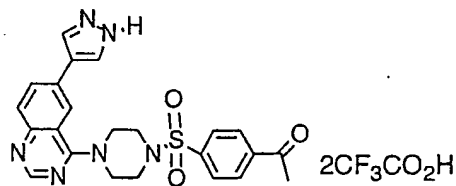


4 - [4 - (トルエン-4-スルホニル) ピペラジン-1-イル] - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン・2トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.35(s, 3H), 3.08(m, 4H), 4.21(m, 4H), 7.43(d, J=8.6Hz, 2H), 7.63(d, J=8.6Hz, 2H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12-8.27(m, 4H), 8.74(s, 1H)

#### 実施例 972

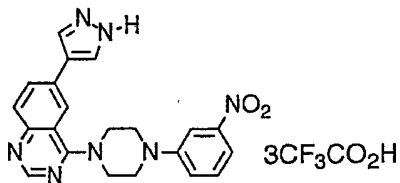


1 - (4 - {4 - [6 - (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-スルホニル} フェニル) エタノン・2トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.61(s, 3H), 3.22(m, 4H), 4.17(m, 4H), 7.77(d, J=8.7Hz, 1H), 7.89(d, J=8.4Hz, 2H),  
8.10(s, 1H), 8.15(d, J=8.4, 2H), 8.21(d, J=8.7Hz, 1H), 8.24(s, 2H), 8.71 (s, 1H)

## 実施例 973

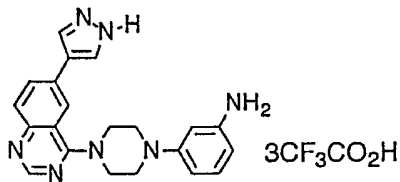


4-[4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.66(m, 4H), 4.32(m, 4H), 7.36(m, 1H), 7.51(t, J=8.1Hz, 1H), 7.57-7.66(m, 2H), 7.81(d, J=9.2Hz, 1H), 8.22- 8.30(m, 4H), 8.81(s, 1H)

## 実施例 974



3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニルアミン

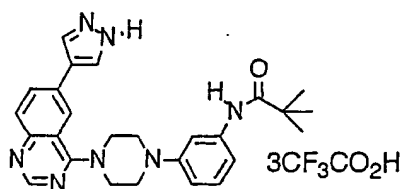
実施例 825 により得られた 3-{4-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニルアミン 40 mg を実施例 268 に記載の方法により脱保護と精製を行い標題化合物 18 mg を茶褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.49(m, 4H), 4.35 (m, 4H), 6.48-6.70(m, 3H), 7.19(t, J=7.8Hz, 1H), 7.82(d, J=9.2Hz,

1H), 8.24-8.34(m, 4H), 8.82 (s, 1H)

#### 実施例 9 7 5



2, 2-ジメチル-N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-イル} フェニル) プロピオンアミド・3トリフルオロ酢酸塩

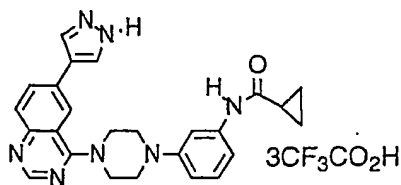
実施例 8 2 6 により得られた 2, 2-ジメチル-N-(3-{4-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-イル} フェニル) プロピオンアミド 9 1 m g を実施例 2 6 8 に記載の方法により脱保護、精製を行い標題化合物 4 0 m g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.21(s, 9H), 3.48(m, 4H), 4.30 (m, 4H), 6.62(d, J=7.9Hz, 1H), 7.09(d, J=7.9Hz, 1H), 7.14(t, J=7.9Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.80(d, J=9.3Hz, 1H), 8.20-8.28(m, 4H), 8.80(s, 1H), 9.06(s, 1H)

実施例 9 7 5 と同様にして実施例 9 7 6 から実施例 9 9 3 の化合物を合成した。

#### 実施例 9 7 6

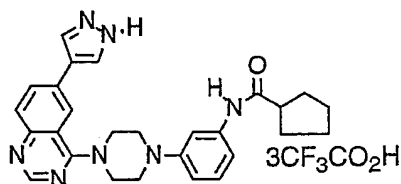


シクロプロパンカルボン酸 (3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-イル} フェニル) アミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 0.75(m, 4H), 1.75(m, 1H), 3.46(m, 4H), 4.27 (m, 4H), 6.62(d, J=8.4Hz, 1H), 6.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.14(t, J=8.4Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.78(d, J=9.0Hz, 1H), 8.20-8.25(m, 4H), 8.77(s, 1H), 10.08 (s, 1H)

## 実施例 977

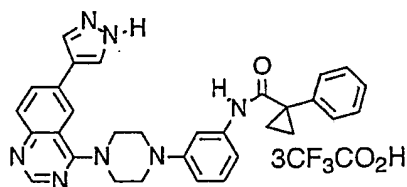


シクロペンタンカルボン酸 (3- {4- [6- (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-イル} フェニル) アミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 1.50-2.00(m, 8H), 2.80(m, 1H), 3.50(m, 4H), 4.53 (m, 4H), 6.76(d, J=8.0Hz, 1H), 6.91(d, J=8.0Hz, 1H), 7.20(t, J=8.0Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.79(d, J=10.0Hz, 1H), 8.22(s, 2H), 8.30(dd, J=1.8, 10Hz, 1H), 8.37(d, J=1.8Hz, 1H), 8.66(s, 1H), 9.70 (s, 1H)

## 実施例 978



1-フェニルシクロプロパンカルボン酸 (3- {4- [6- (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-イル} フェニル) アミド・3トリフルオロ酢酸塩

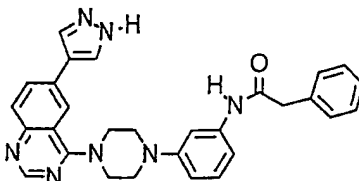
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.10(m, 2H), 1.41(m, 2H), 3.50(m, 4H), 4.27 (m, 4H), 6.62(d, J=8.6Hz, 1H), 6.97(d,



$J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.40(m, 6H), 7.79(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 8.20- 8.30(m, 4H), 8.78(s, 1H), 8.87(s, 1H)

### 実施例 979

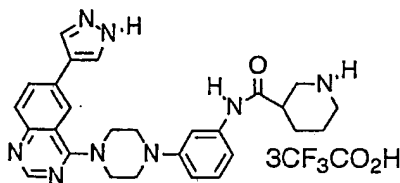


2-フェニル-N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アセトアミド・3トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 3.44(m, 4H), 3.60(s, 2H), 4.29 (m, 4H), 6.63(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.97(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.15(t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.40(m, 6H), 7.78(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.22- 8.32(m,  $J=4\text{H}$ ), 8.79(s, 1H), 10.08(s, 1H)

### 実施例 980

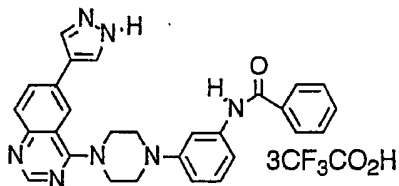


ピペリジン-3-カルボン酸 (3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミド・3トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 1.60-2.05(m, 5H), 2.70-3.35.(m, 4H), 3.45(m, 4H), 4.26 (m, 4H), 6.66(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.99(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.17(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.28(s, 1H), 7.81(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.20- 8.30(m, 4H), 8.57(s, 1H), 8.78(s, 1H)

## 実施例 981

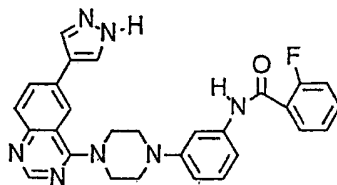


N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]  
ピペラジン-1-イル}フェニル)ベンズアミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.48(m, 4H), 4.28 (m, 4H), 6.71(m, 1H), 7.18-7.28(m, 3H), 7.50-7.60(m, 3H), 7.80(d, J=9.1Hz, 1H), 7.92-7.96(m, 2H), 8.20- 8.30(m, 4H), 8.78(s, 1H), 10.13(s, 1H)

## 実施例 982

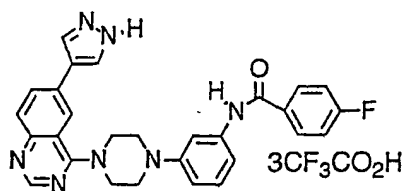


2-フルオロ-N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリ  
ン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)ベンズアミド・3トリフルオロ  
酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.48(m, 4H), 4.31 (m, 4H), 6.71(m, 1H), 7.12(d, J=8.2Hz, 1H), 7.21(t, J=8.2Hz, 1H), 7.30(d, J=7.5Hz, 1H), 7.34(d, J=9.3Hz, 1H), 7.55(m, 1H), 7.64(m, 1H), 8.20- 8.30(m, 4H), 8.80(s, 1H), 10.30(s, 1H)

## 実施例 983

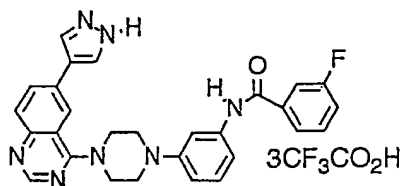


4-フルオロ-N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジーン-1-イル}フェニル)ベンズアミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.48(m, 4H), 4.31 (m, 4H), 6.72(m, 1H), 7.20(m, 2H), 7.35(t, J=8.8Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 8.01(m, 2H), 8.20- 8.30(m, 4H), 8.79(s, 1H), 10.15(s, 1H)

実施例 9 8 4

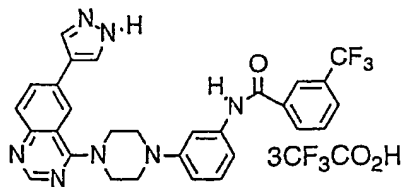


3-フルオロ-N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジーン-1-イル}フェニル)ベンズアミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.48(m, 4H), 4.31 (m, 4H), 6.72(m, 1H), 7.21(m, 2H), 7.40-7.48(m, 2H), 7.58(m, 1H), 7.72-7.82(m, 3H), 8.22- 8.32(m, 4H), 8.79(s, 1H), 10.20 (s, 1H)

実施例 9 8 5

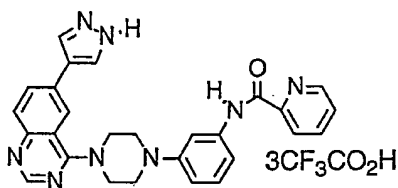


3-トリフルオロメチル-N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)ベンズアミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.48(m, 4H), 4.31 (m, 4H), 6.71(d, J=8.2Hz, 1H), 7.06(d, J=8.2Hz, 1H), 7.21(t, J=8.2Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.64-7.84(m, 5H), 8.22- 8.32(m, 4H), 8.79(s, 1H), 10.44 (s, 1H)

実施例 986

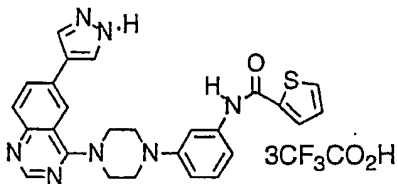


ピリジン-2-カルボン酸 (3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.51(m, 4H), 4.30 (m, 4H), 6.73(d, J=8.1Hz, 1H), 7.23(d, J=8.1Hz, 1H), 7.39(d, J=8.1Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 8.06(m, 1H), 8.14(d, J=7.0Hz, 1H), 8.22- 8.32(m, 4H), 8.73(m, 1H), 8.79(s, 1H), 10.50 (s, 1H)

実施例 987

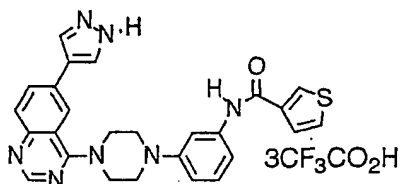


チオフェン-2-カルボン酸 (3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.49(m, 4H), 4.31 (m, 4H), 6.70(d, J=8.0Hz, 1H), 7.22-7.23(m, 3H), 7.42(s, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.84(d, J=4.0, 1H), 8.00(d, J=4.0, 1H), 8.22- 8.32(m, 4H), 8.80(m, 1H), 8.79(s, 1H), 10.12 (s, 1H)

## 実施例 988

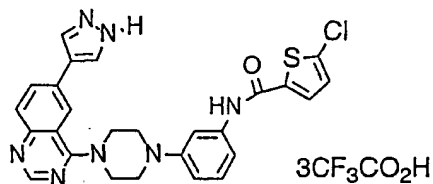


チオフエン-3-カルボン酸 (3- {4- [6- (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペラジーン-1-イル} フェニル) アミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.49(m, 4H), 4.31 (m, 4H), 6.70(m, 1H), 7.18-7.22(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.58-7.66(m, 2H), 7.80(d, J=8.8Hz, 1H), 8.22- 8.36(m, 5H), 8.80(m, 1H), 8.79(s, 1H), 9.92 (s, 1H)

## 実施例 989



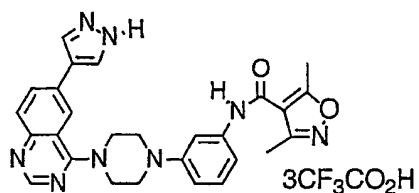
5-クロロチオフエン-2-カルボン酸 (3- {4- [6- (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペラジーン-1-イル} フェニル) アミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.48(m, 4H), 4.31 (m, 4H), 6.71(d, J=8.1Hz, 1H), 7.11(d, J=8.1Hz, 1H), 7.19-7.27(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.80(d, J=8.1Hz, 1H), 7.89(d, J=4.0Hz, 1H), 8.20- 8.32(m, 4H), 8.79(s,

1H), 10.20 (s, 1H)

### 実施例 990

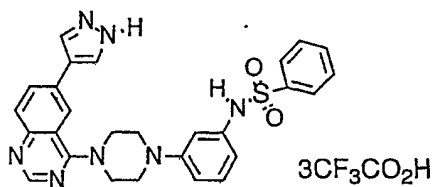


3、5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸 (3- {4- [6- (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-イル} フェニル) アミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.31(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.46(m, 4H), 4.31 (m, 4H), 6.71(d, J=8.2Hz, 1H), 7.05(d, J=8.2Hz, 1H), 7.21(t, J=8.2Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.80(d, J=9.1Hz, 1H), 8.20- 8.32(m, 4H), 8.79(s, 1H), 9.95 (s, 1H)

### 実施例 991

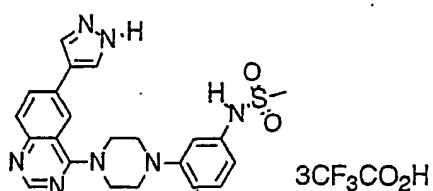


N- (3- {4- [6- (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-イル} フェニル) ベンゼンスルホンアミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.46(m, 4H), 4.21 (m, 4H), 6.50(d, J=8.2Hz, 1H), 6.60(d, J=8.2Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 7.06(t, J=8.2Hz, 1H), 7.50-7.80(m, 6H), 8.20- 8.32(m, 4H), 8.76(s, 1H), 10.12 (s, 1H)

### 実施例 992

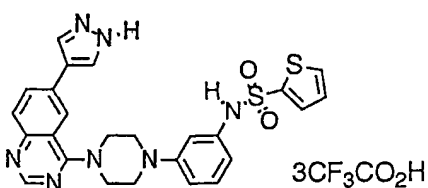


N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]  
ピペラジン-1-イル}フェニル)メチルスルホンアミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.96(s, 3H), 3.46(m, 4H), 4.31 (m, 4H), 6.67(m, 2H), 6.75(s, 1H), 7.19(t, J=8.0Hz, 1H),  
7.80(d, J=9.2Hz, 1H), 8.20- 8.33(m, 4H), 8.80(s, 1H), 9.60 (s, 1H)

### 実施例 993

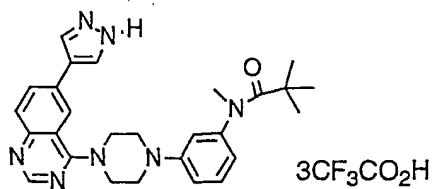


チオフエン-2-スルホン酸 (3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)  
キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミド・3トリフルオ  
ロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.43(m, 4H), 4.36 (m, 4H), 6.50(d, J=8.2Hz, 1H), 6.55(d, J=8.6Hz, 1H), 6.64(d,  
J=8.6Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 7.08-7.13(m, 2H), 7.4(m, 1H), 7.80(d, J=9.2Hz, 1H), 7.88(m,  
1H), 8.25- 8.32(m, 4H), 8.83(s, 1H), 10.31 (s, 1H)

### 実施例 994



2、2、*N*-トリメチル-*N*-(3-{4-[6-(1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)プロピオンアミド・3トリフルオロ酢酸塩

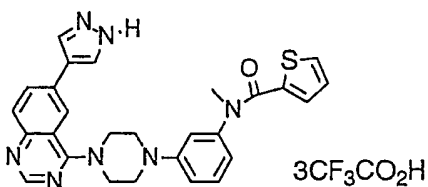
実施例A59で得られた2、2-ジメチル-*N*-(3-{4-[6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)プロピオンアミド20mg、ヨードメタン10mg、水素化ナトリウム(60%)3mg、テトラヒドロフラン5mLの混合物を室温で15分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣を実施例268に記載の方法で脱保護と精製を行い標題記化合物2.5mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 0.97(s, 9H), 3.15(s, 3H), 3.50(m, 4H), 4.19 (m, 4H), 6.71(d, J=8.0Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.94(d, J=8.0Hz, 1H), 7.28(t, J=8.0Hz, 1H), 7.79(d, J=9.2Hz, 1H), 8.20- 8.26(m, 4H), 8.74(s, 1H)

実施例994と同様にしてカルボン酸アミド或いはスルホン酸アミドとハロゲン化アルキルを原料として実施例995から実施例999の化合物を合成した。

実施例995



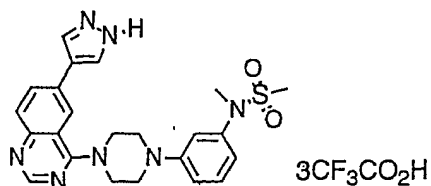
チオフェン-2-カルボン酸メチル-(3-{4-[6-(1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)



$\delta$ : 3.31(s, 3H), 3.51(m, 4H), 4.27 (m, 4H), 6.67(m, 1H), 6.72(d, J=8.0Hz, 1H), 6.87(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.97(d, J=8.0Hz, 1H), 7.30(t, J=8.0Hz, 1H), 7.61(m, 1H), 7.80(d, J=9.2Hz, 1H), 8.20- 8.30(m, 4H), 8.79(s, 1H)

# 実施例 996

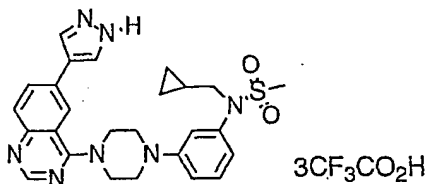


N-メチル-N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジーン-1-イル}フェニル)メチルスルホンアミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 2.96(s, 3H), 3.43(m, 4H), 3.52(s, 3H), 4.41 (m, 4H), 6.67(m, 2H), 6.76(s, 1H), 7.19(t, J=8.2Hz, 1H), 7.91(d, J=9.2Hz, 1H), 8.28- 8.33(m, 4H), 8.84(s, 1H)

# 実施例 997



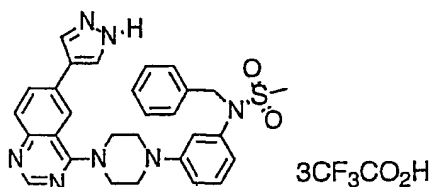
N-シクロプロピルメチル-N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]ピペラジーン-1-イル}フェニル)メチルスルホンアミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 0.02(m, 4H), 0.32(m, 4H), 0.76(m, 1H), 2.89(s, 3H), 3.43(m, 4H), 4.20(m, 4H), 6.77(d, J=7.9Hz, 1H), 6.85(m, 2H), 7.21(t, J=7.9Hz, 1H), 7.73(d, J=9.0Hz, 1H), 8.16- 8.23(m, 4H),

8.71(s, 1H)

## 実施例 998

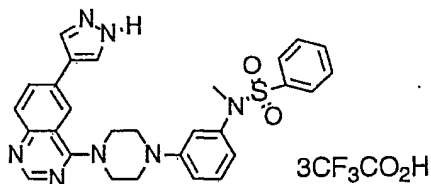


N-ベンジル-N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]}ピペラジーン-1-イル}フェニル)メチルスルホンアミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.07(s, 3H), 3.45(m, 4H), 4.28(m, 4H), 4.84(s, 2H), 6.80(m, 2H), 6.89(s, 1H), 7.14-7.28(m, 6H), 7.80(d, J=9.2Hz, 1H), 8.23- 8.30(m, 4H), 8.80(s, 1H)

## 実施例 999

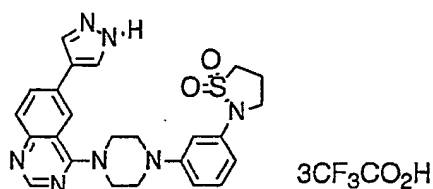


N-メチル-N-(3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル]}ピペラジーン-1-イル}フェニル)ベンゼンスルホンアミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.10(s, 3H), 3.42(m, 4H), 4.28(m, 4H), 6.41(d, J=8.2Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.86(d, J=8.2Hz, 1H), 7.18(t, J=8.2Hz, 1H), 7.52-7.65(m, 5H), 7.80(d, J=9.2Hz, 1H), 8.23- 8.30(m, 4H), 8.80(s, 1H)

## 実施例 1000



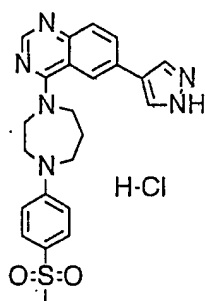
4 - { 4 - [ 3 - ( 1, 1 - ジオキソ - イソチアゾリジン - 2 - イル ) フェニル ]  
ピペラジン - 1 - イル } - 6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) キナゾリン ・ 3 ト  
リフルオロ酢酸塩

実施例 825 により得られた 3 - { 4 - [ 6 - ( 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } フェニルアミン 50 mg、3 - クロロプロピルスルホニルクロライド 22 mg、水素化ナトリウム 7 mg、テトラヒドロフラン 1 mL の混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物に水を加え酢酸エチルにより抽出後、有機層を飽和食塩水により水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧留去し残渣を実施例 268 に記載の方法で脱保護と精製を行い標題化合物 22 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.38(m, 2H), 3.48(m, 6H), 3.73(t, J=6.4Hz, 2H), 4.32 (m, 4H), 6.62-6.74(m, 3H), 7.22(t, J=8.0Hz, 1H), 8.23-8.32(m, 4H), 8.79 (s, 1H)

実施例 1001



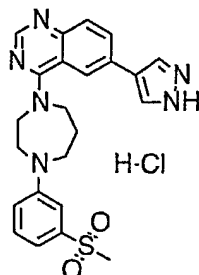
4 - [ 4 - ( 4 - メチルスルホニル ) フェニル ] - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル }  
- 6 - ( 1 H - 4 - ピラゾリル ) キナゾリン ・ 塩酸塩

実施例 164 と同様の方法により、4 - [ 4 - ( 4 - メチルスルホニル ) フェニル ]

－1，4－ジアゼパン－1－イル}－6－（1－トリチル－1 *H*－4－ピラゾリル）キナゾリン（実施例 830 化合物）16 mg から標題化合物 3 mg を得た。（再結晶溶媒：メタノール－ジエチルエーテル）

MS *m/e*(ESI)449(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 1002

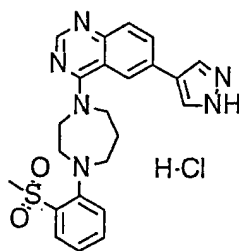


4－{4－[3－（メチルスルホニル）フェニル]－1，4－ジアゼパン－1－イル}－6－（1 *H*－4－ピラゾリル）キナゾリン・塩酸塩

実施例 164 と同様にして、4－[4－（4－メチルスルホニル）フェニル]－1，4－ジアゼパン－1－イル}－6－（1－トリチル－1 *H*－4－ピラゾリル）キナゾリン（実施例 831 化合物）15 mg から、標題化合物 3 mg を得た。（再結晶溶媒：メタノール－ジエチルエーテル）

MS *m/e*(ESI)449(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 1003



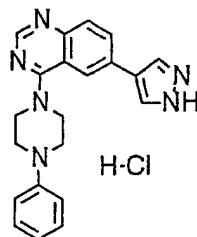
4－{4－[2－（メチルスルホニル）フェニル]－1，4－ジアゼパン－1－イル}－6－（1 *H*－4－ピラゾリル）キナゾリン・塩酸塩

実施例 164 と同様にして、4－{4－[2－（メチルスルホニル）フェニル]－

1, 4-ジアゼパン-1-イル} - 6 - (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キナゾリン (実施例 832 化合物) 166 mg から、標題化合物 58 mg を得た。

MS *m/e*(ESI)449(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 1004

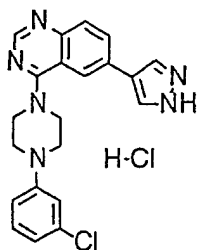


#### 4-(4-フェニルピペラジン-1-イル) - 6 - (1*H*-4-ピラゾリル) キナゾリン・塩酸塩

実施例 164 と同様にして、4-(4-フェニルピペラジン-1-イル) - 6 - (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キナゾリン (実施例 833 化合物) 18.9 mg から、標題化合物 40 mg を得た。

MS *m/e*(ESI) 357(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 1005



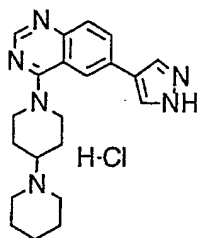
#### 4-[4-(3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 6 - (1*H*-ピラゾリル) キナゾリン・塩酸塩

実施例 164 と同様にして、4-[4-(3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 6 - (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キナゾリン (実施例 834 化合物) 603 mg から、標題化合物 250 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ : 1.56(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 1.56(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 2.05(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H),  
2.05(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 4.82(dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 4.95(dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 5.02(dd,  
J=2.4, 2.4Hz, 1H), 5.22(dd, J=8.5, 8.5, 2.4Hz, 1H), 5.83(d, J=8.8Hz, 1H), 6.10-6.19(m, 4H),  
6.57(s, 1H)

実施例 1 0 0 6

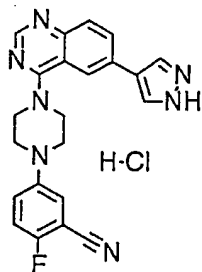


4-1,4'-ビピペリジニル-1'-イル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キ  
ナゾリン・塩酸塩

実施例 1 6 4 と同様にして、4-1, 4'-ビピペリジニル-1'-イル-6-(1-  
トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (実施例 8 3 5 化合物) 2 0  
0 m g から、標題化合物 2 0 m g を得た。

MS m/e(ESI) 363(MH<sup>+</sup>)

実施例 1 0 0 7



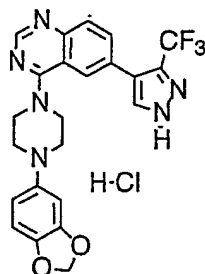
2-フルオロ-5-{4-[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]  
ピペラジン-1-イル}ベンゾニトリル・塩酸塩

実施例 1 6 4 と同様にして、2-フルオロ-5-{4-[6-(1-トリチル-1

H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル] ピペラジン-1-イル} ベンゾニトリル (実施例 836 化合物) 284mg から、標題化合物 93mg を得た。

MS m/e(ESI) 400(MH<sup>+</sup>)

実施例 1008



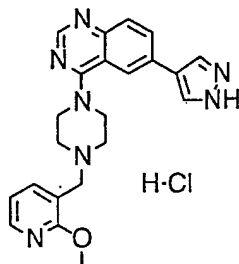
4-[[4-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペラジン-1-イル]-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾリル]キナゾリン・塩酸塩

実施例 164 と同様にして、4-[[4-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペラジン-1-イル]-6-[3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-ピラゾリル]キナゾリン (実施例 837 化合物) 30mg から、標題化合物 10mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 3.22-3.28(m, 4H), 3.96-4.02(m, 4H), 5.88(s, 2H), 6.45-6.50(m, 1H), 6.64-6.70(m, 1H), 6.72-6.75(m, 1H), 7.87(d, J=10Hz, 1H), 7.93(dd, J=10, 0.8Hz, 1H), 8.11(d, J=0.8Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.63(s, 1H)

実施例 1009



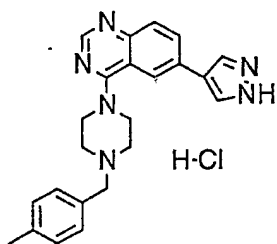
4-[[4-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-(1H-4-ピラゾリル)キナゾリン・塩酸塩

実施例 164 と同様にして、4- {4- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] ピペラジン-1-イル} -6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キナゾリン (実施例 838 化合物) 220 mg から、標題化合物 20 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.37(s, 2H), 4.48(s, 3H), 6.48-6.52(m, 4H), 7.10-7.13(m, 4H), 7.60-7.62(m, 1H), 7.92-7.94(m, 2H), 7.97-8.00(m, 1H), 8.30-8.32(m, 1H), 8.36-8.44(m, 2H), 8.52(s, 1H), 8.83(s, 1H),

実施例 1010

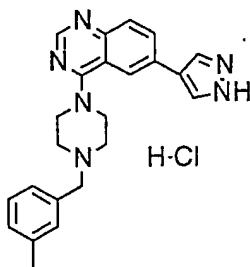


4- [4- (4-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル] -6- (1*H*-ピラゾリル) キナゾリン・塩酸塩

実施例 164 と同様にして、4- [4- (4-メチルベンジル) ピペラジン-1-イル] -6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キナゾリン (実施例 839 化合物) から、標題化合物 53 mg を得た。

MS m/e(ESI) 385(MH<sup>+</sup>)

実施例 1011



4- [4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル] -6- (1*H*-4-ピ

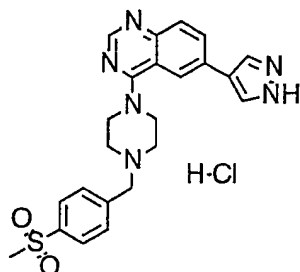


ラゾリル) キナゾリン・塩酸塩

実施例 164 と同様にして、4- [4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル] -6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キナゾリン (実施例 840 化合物) 50 mg から、標題化合物 15 mg を得た。

MS *m/e*(ESI) 385(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 1012

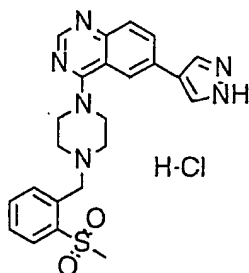


4- {4- [4- (メチルスルホニル) ベンジル] ピペラジン-1-イル} -6- (1*H*-4-ピラゾリル) キナゾリン・塩酸塩

実施例 164 と同様にして、4- {4- [4- (メチルスルホニル) ベンジル] ピペラジン-1-イル} -6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キナゾリン (実施例 841 化合物) 50 mg から、標題化合物 15 mg を得た。

MS *m/e*(ESI) 449(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 1013



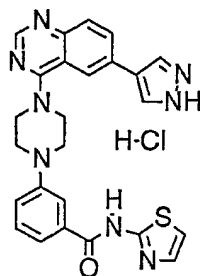
4- {4- [2- (メチルスルホニル) ベンジル] ピペラジン-1-イル} -6- (1*H*-ピラゾリル) キナゾリン・塩酸塩

実施例 164 と同様にして、4- {4- [2- (メチルスルホニル) ベンジル] ピペラジン-1-イル} -6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キナゾリン (実

施例 842 化合物) 40 mg から、標題化合物 10 mg を得た。

MS m/e(ESI) 449(MH<sup>+</sup>)

実施例 1014

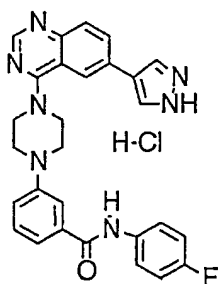


N1-(1,3-チアゾール-2-イル)-3-{4-[6-(1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル}ベンズアミド・塩酸塩

実施例 164 と同様にして、N1-(1,3-チアゾール-2-イル)-3-{4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル}ベンズアミド (実施例 843 化合物) 150 mg から、標題化合物 20 mg を得た。

MS m/e(ESI) 483(MH<sup>+</sup>)

実施例 1015



N1-(4-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(1H-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル}ベンズアミド・塩酸塩

3-{4-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル}安息香酸 (実施例 829 化合物) 200 mg と 4-フルオロアニリン 35 mg と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 46 mg と 1-エチル-3-(3

ージメチルアミノプロピル)ーカルボジイミド塩酸塩 65 mg をジクロロメタンに溶かし、約 12 時間攪拌した後、反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*N*1-(4-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キナゾリニル]ピペラジン-1-イル}ベンズアミドを得た。

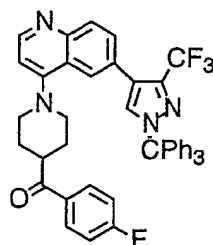
この化合物 177 mg から実施例 164 と同様の方法により標題化合物 98 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)

δ: 3.58-3.66(m, 4H), 4.40-4.50(m, 4H), 7.16-7.22(m, 3H), 7.41(s, 1H), 7.42(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H), 7.49(bd, 1H), 7.80(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(d, J=8.8Hz, 1H), 7.92(d, J=9.2Hz, 1H), 8.33(d, J=7.2Hz, 4H), 8.87(s, 1H), 10.3(s, 1H)

MS m/e(ESI) 494(MH<sup>+</sup>)

実施例 1016



(4-フルオロフェニル)-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ピペリジン-4-イル}メタノン

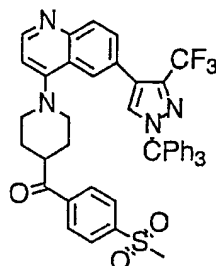
[1-(6-ブロモキノリン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-(4-フルオロフェニル)メタノン(製造例 220 化合物) 43 mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例 31 化合物) 57 mg から実施例 9 と同様の反応を行い、標題化合物 51 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.02-2.20(m, 4H), 2.95-3.04(m, 2H), 3.44-3.52(m, 1H), 3.66-3.74(m, 2H), 6.87(d, J=5.0Hz, 1H), 7.17-7.23(m, 8H), 7.33-7.38(m, 9H), 7.50(d, J=0.8Hz, 1H), 7.61(dd, J=8.8,

2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.03-8.08(m, 3H), 8.71(d, J=5.0Hz, 1H)

# 実施例 1017



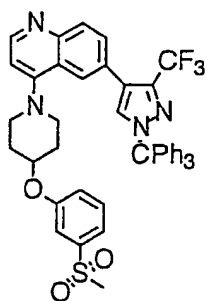
(4-メチルスルホニルフェニル) - {1 - [6 - (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キノリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン

[1 - (6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-イル] - (4-メチルスルファニルフェニル) メタノン (製造例 225 化合物) 56mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 31 化合物) 69mg がら実施例 9 と同様の反応を行い、(4-メタンサルファニルフェニル) - {1 - [6 - (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キノリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン 80mg を無色アモルファスとして得た。これとオキソン 140mg を用いて製造例 43 と同様の反応を行うことにより、標題化合物 75mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.05-2.21(m, 4H), 2.97-3.05(m, 2H), 3.11(s, 3H), 3.46-3.56(m, 1H), 3.68-3.74(m, 2H), 6.88(d, J=5.2Hz, 1H), 7.17-7.23(m, 6H), 7.33-7.38(m, 9H), 7.51(d, J=0.8Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 8.09-8.13(m, 2H), 8.16-8.19(m, 2H), 8.71(d, J=5.2Hz, 1H)

# 実施例 1018



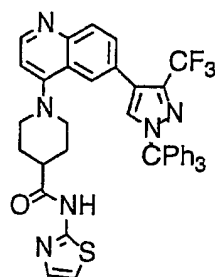
4 - [4 - (3 - メチルスルホニルフェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 -  
(3 - トリフルオロメチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノリ  
ン

6 - ブロモ - 4 - [4 - (3 - メチルスルファニルフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] キノリン (製造例 229 化合物) 96 mg、3 - トリフルオロメチル - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 31 化合物) 120 mg から実施例 9 と同様の反応を行い、4 - [4 - (3 - メタンサルファニルフェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (3 - トリフルオロメチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノリン 139 mg を無色アモルファスとして得た。これとオキソン 230 mg を用いて製造例 43 と同様の反応を行うことにより、標題化合物 127 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.07-2.15(m, 2H), 2.24-2.31(m, 2H), 3.08(s, 3H), 3.15-3.24(m, 2H), 3.43-3.52(m, 2H), 4.67-4.73(m, 1H), 6.90(d, J=4.8Hz, 1H), 7.17-7.27(m, 8H), 7.34-7.39(m, 9H), 7.51-7.56(m, 3H), 7.59(dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 8.02(d, J=8.6Hz, 1H), 8.13(d, J=1.6Hz, 1H), 8.72(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 1019



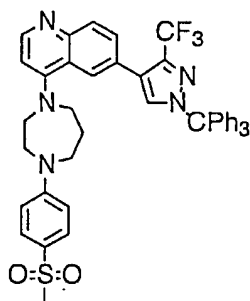
1 - [6 - (3 - トリフルオロメチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノリン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 チアゾール - 2 - イル アミド

1 - (6 - ブロモキノリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 チアゾール - 2 - イルアミド (製造例 459 化合物) 191 mg、3 - トリフルオロメチル - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 31 化合物) 250 mg から実施例 9 と同様の反応を行い、標題化合物 220 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.10-2.28(m, 4H), 2.64-2.73(m, 1H), 2.90-2.98(m, 2H), 3.67-3.77(m, 2H), 6.87(d, J=5.0Hz, 1H), 7.03(d, J=3.6Hz, 1H), 7.17-7.23(m, 6H), 7.34-7.38(m, 9H), 7.48(d, J=3.6Hz, 1H), 7.52(d, J=0.8Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(d, J=1.8Hz, 1H), 8.72(d, J=5.0Hz, 1H)

実施例 1020



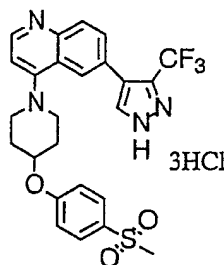
4 - {4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1, 4 - ジアゼパネン - 1 - イル} - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル] キノリン

1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1, 4-ジアゼパン・臭化水素塩と6-ブロモクロロキナゾリンを用い製造例82と同様の方法により調製した4-[4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]フェニルメチルスルホン113mgと3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例31化合物)139mgを用いて実施例168と同様の方法により、標題化合物205mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40-2.60(m, 2H), 3.02(s, 3H), 3.34-3.37(m, 2H), 3.53-3.54(m, 2H), 3.74-3.78(m, 2H), 3.87-3.90(m, 2H), 6.81(d, J=8.8Hz, 2H), 6.90(d, J=5.2Hz, 1H), 7.19-7.22(m, 6H), 7.34-7.38(m, 9H), 7.53(s, 1H), 7.63(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H), 8.03(d, J=8.4Hz, 1H), 8.12(d, J=2.0Hz, 1H), 8.68(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例1021



4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン・3塩酸塩

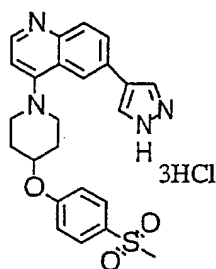
6-ブロモ-4-{4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ピペリジノ}キノリン(製造例89化合物)150mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例31化合物)180mgから実施例9と同様の反応を行い、4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン244mgを得た。これを実施例67と同様の反応を行い、標題化合物130mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 1.91-2.01(m, 2H), 2.22-2.29(m, 2H), 3.18(s, 3H), 3.73-3.81(m, 2H), 3.97-4.05(m, 2H), 4.97-5.03(m, 1H), 7.24-7.32(m, 3H), 7.85-7.89(m, 2H), 8.03(dd,  $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.10(d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 8.12(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.72(d,  $J=6.8$ Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 517 ( $MH^+$ )

#### 実施例 1 0 2 2



#### 4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3塩酸塩

6-ブロモ-4-{4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ピペリジノ}キノリン(製造例89化合物)80mg、1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸80mgから実施例9と同様の反応を行い、4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン102mgを得た。これを実施例67と同様の反応を行い、標題化合物52mgを無色結晶として得た。

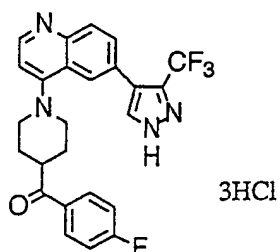
$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )

$\delta$ : 1.96-2.07(m, 2H), 2.24-2.34(m, 2H), 3.18(s, 3H), 3.80-3.87(m, 2H), 4.02-4.11(m, 2H), 4.97-5.04(m, 1H), 7.25(d,  $J=7.0$ Hz, 1H), 7.26-7.31(m, 2H), 7.85-7.91(m, 2H), 8.04(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.21(d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 8.26(dd,  $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.30(brs, 2H), 8.63(d,  $J=7.0$ Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 449 ( $MH^+$ )

#### 実施例 1 0 2 3





(4-フルオロフェニル) - {1- [6- (3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル) キノリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン・3塩酸塩

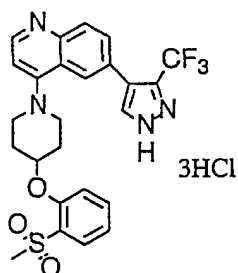
(4-フルオロフェニル) - {1- [6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キノリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン (実施例1016化合物) 51mgから実施例67と同様の反応を行い、標題化合物27mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.80-1.94(m, 2H), 1.97-2.08(m, 2H), 3.58-3.69(m, 2H), 3.89-3.99(m, 1H), 4.13-4.25(m, 2H), 7.27(d, J=6.4Hz, 1H), 7.38-7.45(m, 2H), 8.02(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.08(d, J=1.6Hz, 1H), 8.11(d, J=8.8Hz, 1H), 8.13-8.19(m, 2H), 8.45(brs, 1H), 8.69(d, J=6.4Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 469 (MH<sup>+</sup>)

実施例1024



4- [4- (2-メチルスルホニルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] -6- (3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル) キノリン・3塩酸塩

6-ブromo-4- [4- (2-メチルスルホニルフェノキシ) -ピペリジン-1-イル] キノリン (製造例222化合物) 80mg、3-トリフルオロメチル-1-

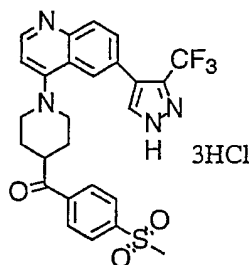
トリチルー 1 *H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 31 化合物） 95 mg から実施例 9 と同様の反応を行い、4-〔4-（2-メチルスルホニルフェノキシ）ピペリジン-1-イル〕-6-（3-トリフルオロメチルー 1-トリチルー 1 *H*-ピラゾール-4-イル）キノリン 124 mg を得た。これを実施例 67 と同様の反応を行い、標題化合物 70 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.03-2.12(m, 2H), 2.20-2.31(m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.83-4.01(m, 4H), 5.13-5.20(m, 1H), 7.16-7.22(m, 1H), 7.29(d, J=6.8Hz, 1H), 7.47(d, J=8.0Hz, 1H), 7.69-7.75(m, 1H), 7.85(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 8.09(d, J=1.7Hz, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 8.46(brs, 1H), 8.71(d, J=6.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 517 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 1025



（4-メチルスルホニルフェニル）-〔1-〔6-（3-トリフルオロメチルー 1-トリチルー 1 *H*-ピラゾール-4-イル）キノリン-4-イル〕ピペリジン-4-イル〕メタノン・3 塩酸塩

（4-メチルスルホニルフェニル）-〔1-〔6-（3-トリフルオロメチルー 1-トリチルー 1 *H*-ピラゾール-4-イル）キノリン-4-イル〕ピペリジン-4-イル〕メタノン（実施例 1017 化合物） 75 mg から実施例 67 と同様の反応を行い、標題化合物 46 mg を無色結晶として得た。

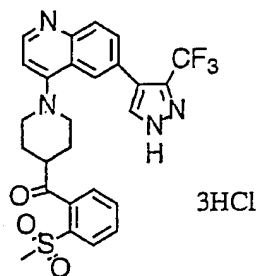
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.82-1.95(m, 2H), 2.02-2.11(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.59-3.68(m, 2H), 3.95-4.05(m, 1H), 4.14-4.26(m, 2H), 7.27(d, J=6.8Hz, 1H), 8.00-8.16(m, 5H), 8.28(d, J=8.0Hz, 2H), 8.45(brs,

1H), 8.70(d, J=6.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 529 (MH<sup>+</sup>)

# 実施例 1026



(2-メチルスルホニルフェニル) - {1 - [6 - (3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル) キノリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン・3塩酸塩

[1 - (6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-イル] - (2-メチルスルファニルフェニル) メタノン (製造例228化合物) 70mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例31化合物) 87mgから実施例9と同様の反応を行い、(2-メチルスルファニルフェニル) - {1 - [6 - (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キノリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン117mgを無色結晶として得た。これとオキソン210mgから実施例43と同様の反応を行い、

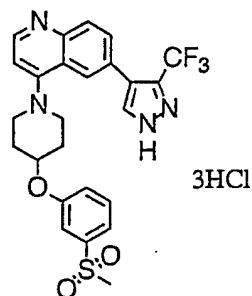
(2-メチルスルホニルフェニル) - {1 - [6 - (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) キノリン-4-イル] ピペリジン-4-イル} メタノン48mgを得た。これを実施例67と同様の反応を行い、標題化合物34mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.83-1.96(m, 2H), 2.01-2.09(m, 2H), 3.33(s, 3H), 3.16-3.37(m, 1H), 3.43-3.60(m, 2H), 4.12-4.20(m, 2H), 7.23(d, J=6.6Hz, 1H), 7.76-7.82(m, 2H), 7.86-7.91(m, 1H), 7.98-8.08(m, 4H), 8.44(brs, 1H), 8.69(d, J=6.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 529 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 1027



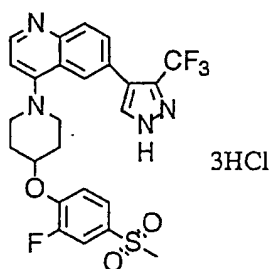
4-[4-(3-メチルスルホニルフェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン・3塩酸塩  
 4-[4-(3-メチルスルホニルフェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン (実施例 1018 化合物) から実施例 67 と同様の反応を行い、標題化合物 86 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.90-2.01(m, 2H), 2.20-2.29(m, 2H), 3.25(s, 3H), 3.75-3.83(m, 2H), 3.98-4.06(m, 2H), 4.96-5.02(m, 1H), 7.29(d, J=7.0Hz, 1H), 7.39-7.43(m, 1H), 7.50-7.55(m, 2H), 7.58-7.64(m, 1H), 8.03(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.11(d, J=1.6Hz, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.47(brs, 1H), 8.72(d, J=7.0Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 517 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 1028



4-[4-(2-フルオロ-4-メチルスルホニルフェノキシ)-ピペリジン-1

－イル]－6－(3－トリフルオロメチル－1*H*－ピラゾール－4－イル)キノリン・3塩酸塩

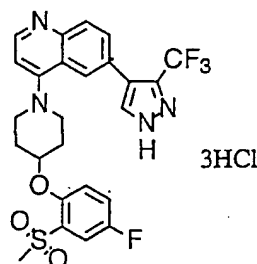
6－ブロモ－4－[4－(2－フルオロ－4－メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン－1－イル]キノリン(製造例448化合物)105mg、3－トリフルオロメチル－1－トリチル－1*H*－4－ピラゾリルボロン酸(製造例31化合物)129mgから実施例9と同様の反応を行い、4－[4－(2－フルオロ－4－メタンスルファニルフェノキシ)－ピペリジン－1－イル]－6－(3－トリフルオロメチル－1－トリチル－1*H*－ピラゾール－4－イル)キノリン128mgを無色アモルファスとして得た。これとオキシソ211mgから実施例43と同様の反応を行い、4－[4－(2－フルオロ－4－メチルスルホニルフェノキシ)－ピペリジン－1－イル]－6－(3－トリフルオロメチル－1－トリチル－1*H*－ピラゾール－4－イル)キノリン91mgを得た。これを実施例67と同様の反応を行い、標題化合物47mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.93-2.06(m, 2H), 2.20-2.34(m, 2H), 3.24(s, 3H), 3.70-3.83(m, 2H), 3.94-4.05(m, 2H), 5.03-5.09(m, 1H), 7.30(d, J=7.0Hz, 1H), 7.62(t, J=8.4Hz, 1H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.83(dd, J=10.8, 2.2Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.10-8.13(m, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.46(brs, 1H), 8.72(d, J=7.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 535 (MH<sup>+</sup>)

実施例1029



4－[4－(4－フルオロ－2－メチルスルホニルフェノキシ)－ピペリジン－1－イル]－6－(3－トリフルオロメチル－1*H*－ピラゾール－4－イル)キノリ

ン・3塩酸塩

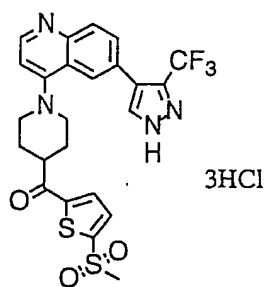
6-ブロモ-4-[4-(4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン(製造例449化合物) 130mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例31化合物) 160mgから実施例9と同様の反応を行い、4-[4-(4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン182mgを無色アモルファスとして得た。これとオキソン300mgから実施例43と同様の反応を行い、4-[4-(4-フルオロ-2-メチルスルホニルフェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン77mgを得た。これを実施例67と同様の反応を行い、標題化合物46mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.01-2.11(m, 2H), 2.19-2.30(m, 2H), 3.34(s, 3H), 3.80-3.90(m, 2H), 3.90-4.00(m, 2H), 5.10-5.17(m, 1H), 7.28(d, J=6.8Hz, 1H), 7.53(dd, J=9.0, 3.8Hz, 1H), 7.58-7.66(m, 2H), 8.00-8.04(m, 1H), 8.09(s, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.46(brs, 1H), 8.71(d, J=6.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 535 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例1030



(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ピペリジン-4-イル}メタノン・3塩酸塩

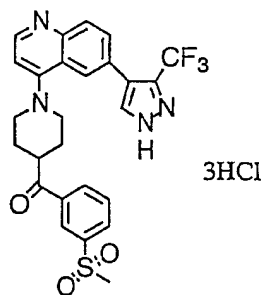
[1-(6-ブロモキノリン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)メタノン(製造例450化合物)100mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例31化合物)120mgから実施例9と同様の反応を行い、(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ピペリジン-4-イル}メタノン167mgを無色アモルファスとして得た。これとオキソン280mgから実施例43と同様の反応を行い、(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ピペリジン-4-イル}メタノン136mgを得た。これを実施例67と同様の反応を行い、標題化合物51mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.87-1.98(m, 2H), 2.04-2.13(m, 2H), 3.45(s, 3H), 3.53-3.65(m, 2H), 3.82-3.93(m, 1H), 4.14-4.22(m, 2H), 7.28(d, J=7.0Hz, 1H), 7.98(d, J=4.0Hz, 1H), 8.02(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.26(d, J=4.0Hz, 1H), 8.45(brs, 1H), 8.70(d, J=7.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 535 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例1031



(3-メチルスルホニルフェニル)-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ピペリジン-4-イル}メタノ

ン・3 塩酸塩

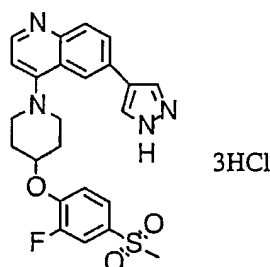
[1-(6-ブロモキノリン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-(3-メチルスルファニルフェニル)メタノン(製造例453化合物)66mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例31化合物)82mgから実施例9と同様の反応を行い、(3-メタンスルファニルフェニル)-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ピペリジン-4-イル}メタノン82mgを無色アモルファスとして得た。これとオキソン136mgから実施例43と同様の反応を行い、(3-メチルスルホニルフェニル)-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ピペリジン-4-イル}メタノン55mgを得た。これを実施例67と同様の反応を行い、標題化合物33mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.84-1.96(m, 2H), 2.02-2.12(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.58-3.70(m, 2H), 3.97-4.07(m, 1H), 4.12-4.24(m, 2H), 7.27(d, J=6.8Hz, 1H), 7.88(t, J=8.0Hz, 1H), 7.99-8.03(m, 1H), 8.06-8.11(m, 2H), 8.21-8.25(m, 1H), 8.40-8.48(m, 3H), 8.70(d, J=6.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 529 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例1032



4-[4-(2-フルオロ-4-メチルスルホニルフェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-6-(1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン・3 塩酸塩

6-ブromo-4-[4-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン(製造例448化合物)104mgと1-トリチル



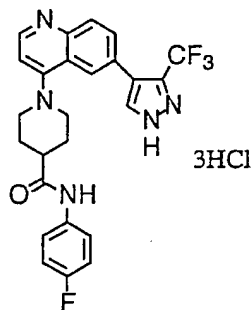
－1 *H*－4－ピラゾリルボロン酸 107 mg から実施例 9 と同様の反応を行い、4－[4－(2－フルオロ－4－メタンスルファニルフェノキシ)－ピペリジン－1－イル]－6－(1－トリチル－1 *H*－ピラゾール－4－イル) キノリン 108 mg を無色アモルファスとして得た。これとオキソン 196 mg から実施例 43 と同様の反応を行い、4－[4－(2－フルオロ－4－メチルスルホニルフェノキシ)－ピペリジン－1－イル]－6－(1－トリチル－1 *H*－ピラゾール－4－イル) キノリン 108 mg を得た。これを実施例 67 と同様の反応を行い、標題化合物 20 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.98-2.10(m, 2H), 2.26-2.35(m, 2H), 3.24(s, 3H), 3.78-3.87(m, 2H), 4.00-4.10(m, 2H), 5.03-5.10(m, 1H), 7.26(d, J=6.8Hz, 1H), 7.62(t, J=8.4Hz, 1H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.84(dd, J=10.6, 2.2Hz, 1H), 8.05(d, J=8.6Hz, 1H), 8.22(d, J=1.4Hz, 1H), 8.26(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 8.30(brs, 2H), 8.64(d, J=6.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 467 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 1033



1－[6－(3－トリフルオロメチル－1 *H*－ピラゾール－4－イル) キノリン－4－イル]－ピペリジン－4－カルボン酸 (4－フルオロフェニル) アミド・3 塩酸塩

1－(6－ブromoキノリン－4－イル) ピペリジン－4－カルボン酸 (4－フルオロフェニル) アミド (製造例 457 化合物) 73 mg、3－トリフルオロメチル－1－トリチル－1 *H*－4－ピラゾリルボロン酸 (製造例 31 化合物) 94 mg から

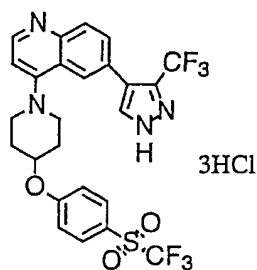
実施例 9 と同様の反応を行い、1 - [6 - (3 - トリフルオロメチル - 1 - トリチル - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル) キノリン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (4 - フルオロフェニル) アミド 54 mg を得た。これを実施例 67 と同様の反応を行い、標題化合物 54 mg を淡灰色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.88-2.10(m, 4H), 2.78-2.85(m, 1H), 3.47-3.57(m, 2H), 4.16-4.25(m, 2H), 7.11-7.19(m, 2H), 7.28(d, J=7.0Hz, 1H), 7.62-7.69(m, 2H), 8.03(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.08(bris, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.46(bris, 1H), 8.70(d, J=7.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 1034



#### 4 - [4 - (4 - トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (3 - トリフルオロメチル - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル) キノリン・3 塩酸塩

6 - ブロモ - 4 - [4 - (4 - トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] キノリン (製造例 456 化合物) 150 mg、3 - トリフルオロメチル - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリルボロン酸 (製造例 31 化合物) 160 mg から実施例 9 と同様の反応を行い、4 - [4 - (4 - トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (3 - トリフルオロメチル - 1 - トリチル - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル) キノリン 221 mg を得た。これを実施例 67 と同様の反応を行い、標題化合物 106 mg を無色結晶として得た。

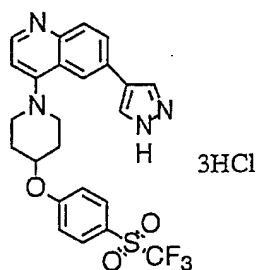
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.92-2.06(m, 2H), 2.23-2.34(m, 2H), 3.71-3.82(m, 2H), 3.94-4.05(m, 2H), 5.07-5.13(m,

1H), 7.29(d, J=6.8Hz, 1H), 7.43-7.48(m, 2H), 8.01-8.14(m, 5H), 8.46(brs, 1H), 8.72(d, J=6.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 571 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 1035



6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-[4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン・3塩酸塩

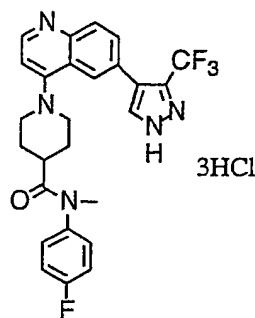
6-ブロモ-4-[4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン(製造例456化合物)150mg、1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸134mgから実施例9と同様の反応を行い、6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-[4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン205mgを得た。これを実施例67と同様の反応を行い、標題化合物90mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.13-2.24(m, 2H), 2.37-2.48(m, 2H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.09-4.19(m, 2H), 5.07-5.15(m, 1H), 7.24(d, J=6.8Hz, 1H), 7.36-7.43(m, 2H), 7.94(d, J=8.8Hz, 1H), 8.01-8.08(m, 2H), 8.20(brs, 2H), 8.23(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.30(d, J=1.8Hz, 1H), 8.72(d, J=6.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 503 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 1036



1-[6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-フルオロフェニル)メチルアミド・3塩酸塩

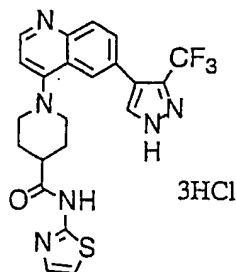
1-(6-ブロモキノリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(4-フルオロフェニル)メチルアミド(製造例458化合物)92mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例31化合物)114mgから実施例9と同様の反応を行い、1-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-フルオロフェニル)メチルアミド139mgを得た。これを実施例67と同様の反応を行い、標題化合物80mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.73-1.94(m, 4H), 2.52-2.65(m, 1H), 3.15(s, 3H), 3.19-3.35(m, 2H), 4.01-4.11(m, 2H), 7.18(d, J=6.6Hz, 1H), 7.28-7.38(m, 2H), 7.46-7.55(m, 2H), 7.97-8.04(m, 2H), 8.12(d, J=9.2Hz, 1H), 8.44(brs, 1H), 8.66(d, J=6.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>)

実施例1037



1-[6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド・3塩酸塩

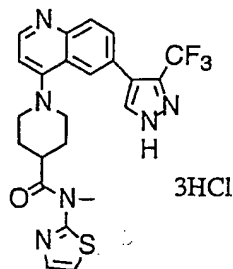
1-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド(実施例1019化合物) 220mgから実施例67と同様の反応を行い、標題化合物 32mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.89-2.01(m, 2H), 2.03-2.12(m, 2H), 2.93-3.02(m, 1H), 3.41-3.70(m, 2H), 4.17-4.27(m, 2H), 7.23(d, J=3.6Hz, 1H), 7.29(d, J=6.8Hz, 1H), 7.49(d, J=3.6Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.08(d, J=1.6Hz, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 8.44(brs, 1H), 8.71(d, J=6.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 473 (MH<sup>+</sup>)

実施例1038



1-[6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸 メチル-チアゾール-2-イルアミド・3塩酸塩

1-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド(実施例1019化合物) 100mgから製造例458と同様の反応を行い、1-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸 メチル-チアゾール-

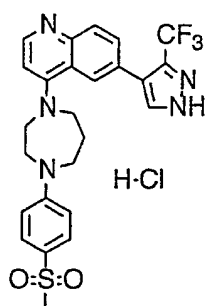
2-イルアミド 35mg を得た。これを実施例 67 と同様の反応を行い、標題化合物 9mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 1.88-2.02(m, 2H), 2.04-2.13(m, 2H), 3.44-3.65(m, 3H), 3.80(s, 3H), 4.14-4.24(m, 2H), 7.28(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30(d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.56(d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 8.02(dd,  $J=8.8$ , 1.6Hz, 1H), 8.09(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.11(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.46(brs, 1H), 8.70(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 487 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 1039



4- {4- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1, 4-ジアゼパン-1-イル} -6- [3- (トリフルオロメチル) -1H-4-ピラゾリル] キノリン・塩酸塩

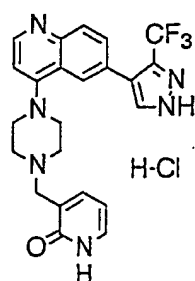
実施例 164 と同様の方法により、4- {4- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1, 4-ジアゼパン-1-イル} -6- [3- (トリフルオロメチル) -1H-4-ピラゾリル] キノリン (実施例 1020 化合物) 205mg から、標題化合物 100mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 3.30-3.40(m, 4H), 3.48-3.54(m, 2H), 3.74-3.79(m, 2H), 3.88-3.93(m, 2H), 6.97(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 6.98(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.64(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.70(dd,  $J=8.4$ , 2.0Hz, 1H), 7.89(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.94(bd, 1H), 8.01(bd, 1H), 8.55(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 516 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 1040



3-[(4-{6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-4-ピラゾリル]-4-キノリル}ピペラジン-1-イル)メチル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

3-{[4-(6-ブロモ-4-キノリル)ピペラジン-1-イル]メチル}-2-ピリジルメチルエーテル(製造例460化合物)100mgと3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例31化合物)163mgを用い、実施例168と同様の方法により調製された4-{4-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]ピペラジン-1-イル}-6-(3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン117mgをアセトニトリルに溶解させ、ヨウ化ナトリウム100mg、トリメチルシリルクロリド330 $\mu$ l、水1.5 $\mu$ lを加え、65℃で5時間攪拌した。反応終了後5%亜硫酸ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液の1対1溶液に反応液を開け、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去した残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた固体をメタノールに溶解させ、4N塩化水素酢酸エチル溶液で塩酸塩とした。メタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物20mgを得た。

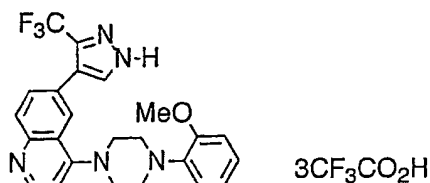
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.47(bd, 4H), 3.88(bd, 2H), 4.23(bd, 2H), 6.34(dd, J=6.8, 6.8Hz, 1H), 7.35(d, J=6.8Hz, 1H), 7.56(bd, 1H), 7.93(dd, J=6.8, 2.0Hz, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 8.26(d, J=8.8Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.85(d, J=6.8Hz, 1H), 12.1(bd, 1H), 14.1(bd, 1H)

MS m/e(ESI)455(MH<sup>+</sup>)

6-ブロモ-4-クロロキノリン、市販の或いは製造例に記載のピペラジン誘導体、製造例に記載の1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸誘導体を原料にして、実施例268と同様な操作により実施例1041から実施例1059までの化合

物を合成した。ただし、6-ブロモ-4-クロロキノリンとピペラジン誘導体の反応における反応時間は4時間から14時間の間で行った。

#### 実施例 1041

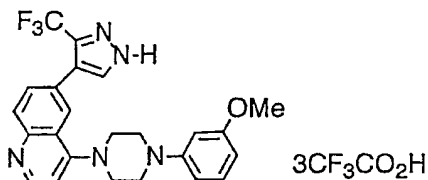


4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.23(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.90(m, 4H), 6.88-7.02(m, 4H), 7.29(d, J=6.7Hz, 1H), 8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.74(d, J=6.7Hz, 1H)

#### 実施例 1042



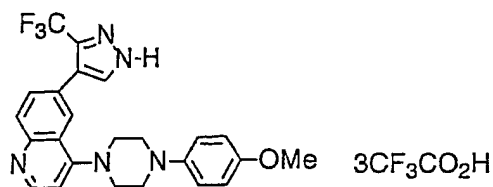
4-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.45(m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.92(m, 4H), 6.40(d, J=8.2Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 6.55(d, J=8.2Hz, 1H), 7.15(t, J=8.2Hz, 1H), 7.26(d, J=6.9Hz, 1H), 8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.72(d, J=6.9Hz, 1H)

#### 実施例 1043



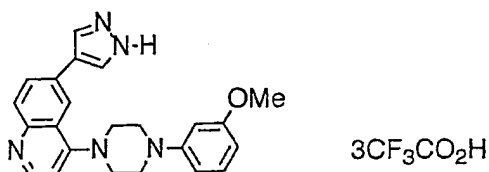


4-[4-(4-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル]-6-キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

$\delta$ : 3.38(m, 4H), 3.76(s, 3H), 4.06(m, 4H), 6.89(d, J=9.2Hz, 2H), 7.04(d, J=9.2Hz, 2H), 7.31(d, J=6.8Hz, 1H), 8.00(d, J=8.6Hz, 1H), 8.08(d, J=8.6Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.57(d, J=6.8Hz, 1H)

実施例 1044

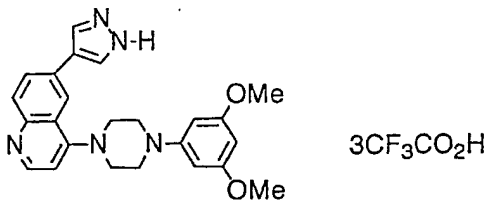


4-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 3.50(m, 4H), 3.71(s, 3H), 3.96(m, 4H), 6.40(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.49(t, J=2.4Hz, 1H), 6.56(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.15(t, J=8.4Hz, 1H), 7.20(d, J=6.4Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 1H), 8.20-8.28(m, 4H), 8.63(d, J=6.4Hz, 1H)

実施例 1045

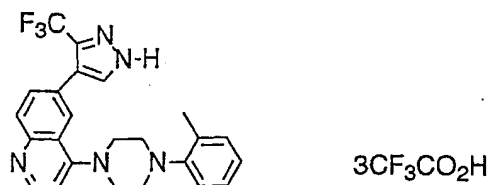


4 - [4 - (3, 5-ジメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル] - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.50(m, 4H), 3.72(s, 6H), 4.00(m, 4H), 6.00(m, 1H), 6.10(m, 2H), 7.20(d, J=6.8Hz, 1H), 7.95(d, J=8.6Hz, 1H), 8.20-8.28(m, 4H), 8.63(d, J=6.8Hz, 1H)

実施例 1046

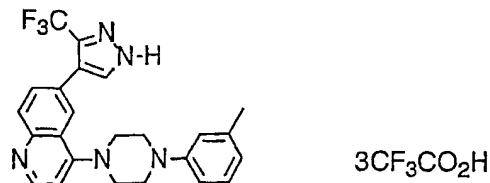


4 - (4-*o*-トリル-ピペラジン-1-イル) - 6 - (3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 2.39(s, 3H), 3.20(m, 4H), 4.07(m, 4H), 7.02(t, J=7.6Hz, 1H), 7.11(d, J=7.6Hz, 1H), 7.18(t, J=7.6Hz, 1H), 7.21(d, J=7.6Hz, 1H), 7.32(d, J=6.9Hz, 1H), 8.01(d, J=8.6Hz, 1H), 8.08(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.28(d, J=2.0Hz, 1H), 8.56(d, J=6.9Hz, 1H)

実施例 1047



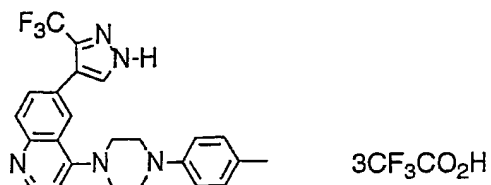
4 - (4-*m*-トリル-ピペラジン-1-イル) - 6 - (3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 2.32(s, 3H), 3.48(m, 4H), 4.07(m, 4H), 6.74(d, J=8.2Hz, 1H), 6.84(d, J=8.2Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 7.16(t, J=8.2Hz, 1H), 7.30(d, J=7.0Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(dd,

$J=8.8, 2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 8.20(\text{s}, 1\text{H}), 8.28(\text{d}, J=2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 8.56(\text{d}, J=7.0\text{Hz}, 1\text{H})$

実施例 1048

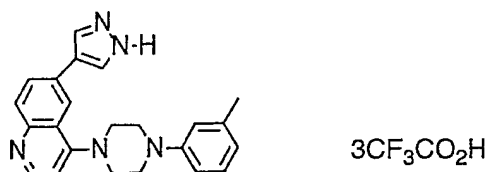


4-(4-*p*-トリル-ピペラジン-1-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$ : 2.27(s, 3H), 3.46(m, 4H), 4.07(m, 4H), 6.99(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.13(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.31(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 8.01(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.08(dd,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.20(s, 1H), 8.28(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.57(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 1049

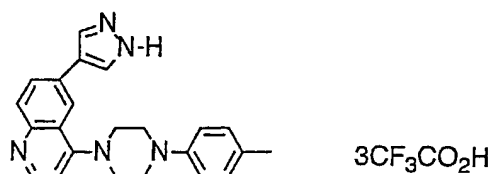


4-(4-*m*-トリル-ピペラジン-1-イル)-6-(1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )

$\delta$ : 2.27(s, 3H), 3.48(m, 4H), 3.99(m, 4H), 6.63(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.77(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.80(s, 1H), 7.14(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.22(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.22-8.28(m, 4H), 8.64(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 1050

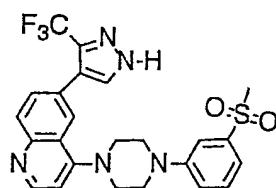


4-(4-p-トリル-ピペラジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 2.21(s, 3H), 3.42(m, 4H), 3.95(m, 4H), 6.90(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.07(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.22(d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.95(d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 8.21-8.25(m, 4H), 8.64(d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H)

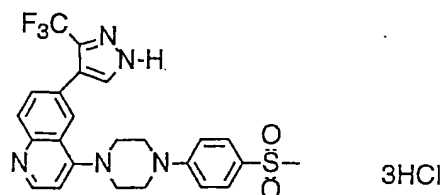
実施例 1051



4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]  
]-6-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.08(s, 3H), 3.42(m, 4H), 3.55(m, 4H), 6.95(d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.24(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.48(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.52(m, 1H), 7.73(dd,  $J=8.5, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.86(s, 1H), 8.13(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.21(s, 1H), 8.79(d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H)

実施例 1052



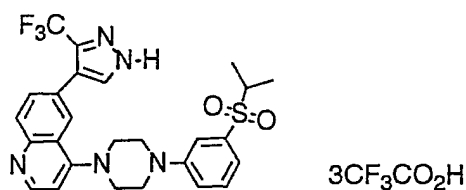
4-[4-(4-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]

]-6-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3  
塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.09(s, 3H), 3.70(m, 4H), 4.08(m, 4H), 7.04(d, J=8.6Hz, 2H), 7.20(d, 7.0Hz, 1H), 7.72  
(d, J=8.6Hz, 2H), 8.03(d, J=9.1Hz, 1H), 8.16(d, J=9.1Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.44(s, 1H),  
8.69(d, J=7.0Hz, 1H)

実施例 1053

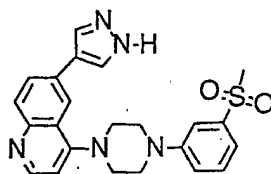


4-[4-(3-イソプロピルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル  
]-6-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3  
トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.14(d, J=6.8Hz, 3H), 3.20(m, 1H), 3.58(m, 4H), 3.80(m, 4H), 7.21-7.24(m, 2H), 7.29-  
7.35(m, 2H), 7.52(t, J=7.5Hz, 1H), 7.97(m, 1H), 8.05(d, J=9.0Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.43(s,  
1H), 8.72(d, J=6.4Hz, 1H)

実施例 1054

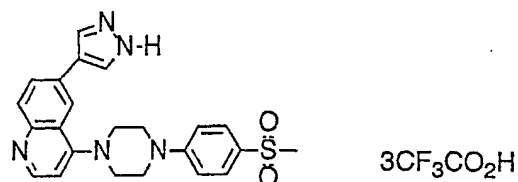


4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル  
]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.20(s, 3H), 3.65(m, 4H), 4.08(m, 4H), 7.21(d, J=7.0Hz, 1H), 7.27-7.31(m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.98(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.23-8.32(m, 4H), 8.65 (d, J=7.0Hz, 1H)

## 実施例 1055

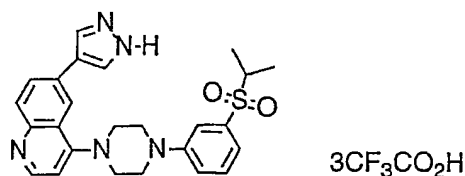


4-[4-(4-メチルスルホニルフェニル)ピペラジニン-1-イル]  
6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.09(s, 3H), 3.75(m, 4H), 4.13(m, 4H), 7.03(d, J=9.2Hz, 2H), 7.15(d, 7.0Hz, 1H), 7.73 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.25(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.31(d, J=1.6Hz, 1H), 8.62 (d, J=7.0Hz, 1H)

## 実施例 1056

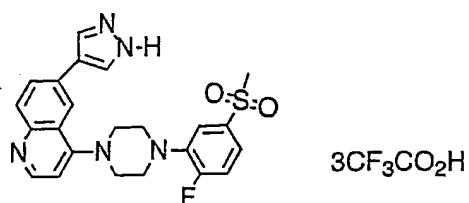


4-[4-(3-イソプロピルスルホニルフェニル)ピペラジニン-1-イル]  
6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 1.01(d, J=6.4Hz, 3H), 3.58(m, 1H), 3.64(m, 4H), 4.04(m, 4H), 7.18-7.33(m, 4H); 7.52 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.8Hz, 1H), 8.20-8.30 (m, 4H), 8.43(s, 1H), 8.64 (d, J=6.4Hz, 1H)

## 実施例 1057

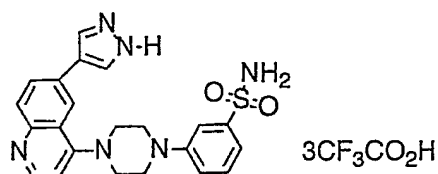


4-[4-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン・3トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 3.23(s, 3H), 3.47(m, 4H), 3.93(m, 4H), 7.25(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.47(m, 1H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.97(d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.20-8.24(m, 4H), 8.68 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H)

実施例 1058

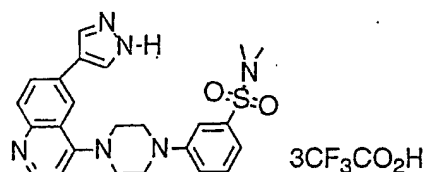


3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}ベンゼンスルホンアミド・3トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$ : 3.66(m, 4H), 4.15(m, 4H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.38(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.45(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.51(s, 1H), 7.96(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.23(s, 2H), 8.26(dd,  $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.38(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.49(s, 1H)

実施例 1059



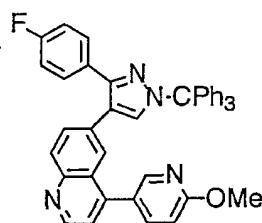
N,N-ジメチル-3-{4-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ピペラジン-1-イル}ベンゼンスルホンアミド・3トリフルオロ酢酸塩

4-イル} ピペラジン-1-イル} ベンゼンスルホンアミド・3トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.61(6H, s), 3.63(m, 4H), 4.04(m, 4H), 7.12(d, J=8.0Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.19(d, J=6.8Hz, 1H), 7.28(d, J=8.0Hz, 1H), 7.51(t, J=8.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.8Hz, 1H), 8.20-8.30(m, 3H), 8.64(d, J=6.8Hz, 1H)

実施例 1060



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)キノリン

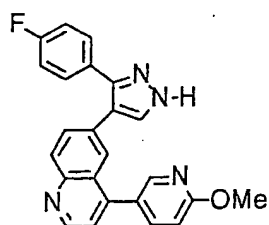
6-ブロモ-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 2.0 g、2-メトキシ-5-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジン 3.4 g から実施例 154 に記載の方法により得られた 6-ブロモ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)キノリン 510 mg を製造例 90 に従い、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) と反応させることにより標題化合物 680 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.00(s, 3H), 6.78-6.88(m, 3H), 7.22-7.38(m, 18H), 7.48-7.53(m, 2H), 7.84-7.90(m, 2H), 8.18(d, J=8.4Hz, 1H), 8.23(d, J=2.0Hz, 1H), 8.84(d, J=7.2Hz, 1H)

実施例 1061





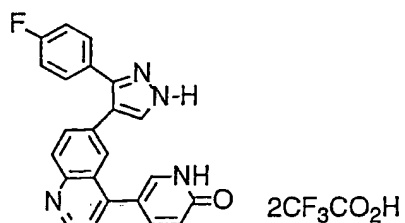
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)キノリン

実施例1060により得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)キノリン70mgを実施例268に記載の方法で脱保護と精製を行い標題化合物16mgを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 3.97(s, 3H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 7.03(t, J=8.8Hz, 2H), 7.41(m, 2H), 7.75(dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.96(d, J=5.9Hz, 1H), 8.16(d, J=1.6Hz, 1H), 8.20(d, J=2.5Hz, 1H), 8.28-8.30(m, 2H), 8.34(dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 9.07(d, J=5.9Hz, 1H)

実施例1062



5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]キノリン-4-イル}-1*H*-ピリジン-2-オン・トリフルオロ酢酸塩

実施例1060により得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)キノリン70mgを、6*N*塩酸20mL、エタノール20mLの混合物を14時間攪拌下、過熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により中和し、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水により洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をLC-MSにより

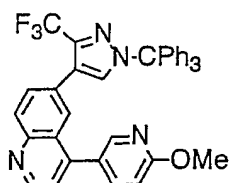
精製し標題化合物 23 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 6.41(d, J=8.8Hz, 1H), 7.10(t, J=8.0Hz, 2H), 7.34(m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.52(d, J=9.0Hz, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.83(s, 1H), 8.09-8.14(m, 2H), 8.97(d, J=4.5Hz, 1H)

実施例 1060 と同様にしてボロン酸を変えることにより実施例 1063、実施例 1064 の化合物を合成した。

実施例 1063

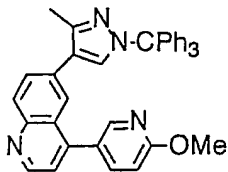


4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 4.02(s, 3H), 6.92(d, J=8.8Hz, 1H), 7.14-7.38(m, 16H), 7.47(s, 1H), 7.68(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.76(dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.95(d, J=1.6Hz, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 8.32(d, J=2.0Hz, 1H), 8.93(d, J=7.0Hz, 1H)

実施例 1064

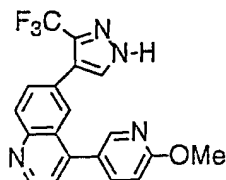


4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.30(s, 3H), 4.02(s, 3H), 6.86(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.38(m, 16H), 7.52(s, 1H), 7.68(dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.88(dd,  $J=8.5, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.98(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.19(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.38(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.88(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 1065



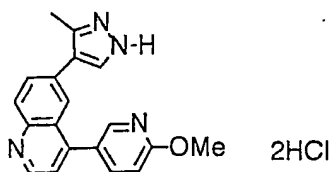
#### 4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン

実施例 1063 により得られた 4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン 210 mg、トリフルオロ酢酸 10 mL の混合物を室温で一時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去し残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水により洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 110 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.02(s, 3H), 6.94(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.38(d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.76-7.83(m, 3H), 7.98(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.24(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.35(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.98(d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 1066



#### 4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール

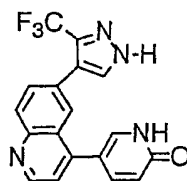
ル-4-イル) キノリン・2 塩酸塩

実施例 1064 により得られた 4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン 210 mg から実施例 1065 と同様な操作により得られたフリー体を 4*N* 塩化水素酢酸エチル溶液と処理することにより標題化合物 16 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 2.48(s, 3H), 4.18(s, 3H), 7.37(d, J=7.6Hz, 1H), 8.06(d, J=6.0Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.41(d, J=9.0Hz, 1H), 8.50-8.56(m, 3H), 8.73(d, J=1.8Hz, 1H), 9.15(d, J=6.0Hz, 1H)

## 実施例 1067

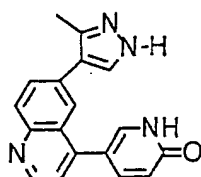
5-[6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]-1*H*-ピリジン-2-オン

実施例 1065 により得られた 4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン 80 mg を、実施例 1062 に記載の方法により処理して標題化合物 27 mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 6.73(d, J=8.8Hz, 1H), 7.53(d, J=4.8Hz, 1H), 7.72(d, J=2.4Hz, 1H), 7.84(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.93(dd, J=1.6, 8.2Hz, 1H), 8.06(d, J=1.6Hz, 1H), 8.12-8.16(m, 2H), 8.88(d, J=4.8Hz, 1H)

## 実施例 1068



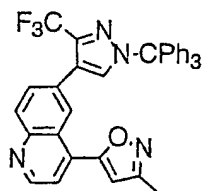
5-[6-(3-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]-1*H*-ピリジン-2-オン

実施例 1065 により得られた 4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン 85 mg を、実施例 1062 に記載の方法により処理して標題化合物 16 mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 2.31(s, 3H), 6.67(d, J=9.5Hz, 1H), 7.47(d, J=4.6Hz, 1H), 7.81(d, J=2.7Hz, 1H), 7.96-8.04(m, 4H), 8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 8.83(d, J=4.6Hz, 1H)

実施例 1069



4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン

製造例 93 により得られた 6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 200 mg、5-メチル-3-トリ-*n*-ブチルスタナニルイソキサゾール 170 mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 4 mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド 20 mL の混合物を 50℃ で 20 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し水を加え、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イーにより精製し標題化合物 16 mg を無色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.42(s, 3H), 6.66(s, 1H), 7.14-7.40(m, 15H), 7.57(s, 1H), 7.70-7.76(m, 2H), 8.16(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.40(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.98(d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 1070



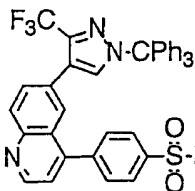
4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン

製造例 1069 により得られた 4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン 16 mg から実施例 1065 の操作により標題化合物 2.8 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$ : 2.44(s, 3H), 6.96(s, 1H), 7.86(d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 7.97(dd,  $J=2.0, 8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.14-8.20(m, 2H), 8.49(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.97(d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 1071



N,N-ジメチル-4-[-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド

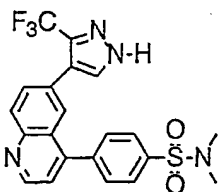
製造例 93 により得られた 6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-

ピラゾリル) - 4 - キノリル トリフルオロメタンスルホネート 300mg と、*N*,  
*N*-ジメチル-4-トリ-*n*-ブチルスタナニルベンゼンスルホンアミド 320  
 mg から実施例 1069 に記載の方法により標題化合物 120mg を無色の油状  
 物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.80(s, 6H), 7.12-7.40(m, 15H), 7.56(s, 1H), 7.62(d, J=4.6Hz, 1H), 7.72(d, J=9.0Hz,  
 2H), 7.85(m, 1H), 7.98-8.02(m, 3H), 8.32(d, J=8.5Hz, 1H), 9.45(d, J=4.6Hz, 1H)

実施例 1072



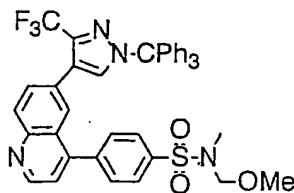
*N*, *N*-ジメチル-4-[-6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-  
 4-イル)キノリン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド

製造例 1071 により得られた *N*, *N*-ジメチル-4-[-6-(3-トリフルオ  
 ロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ベ  
 ンゼンスルホンアミド 120mg から実施例 1070 に記載の方法により標題化  
 合物 62mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.67(s, 6H), 7.57(d, J=4.3Hz, 1H), 7.80-7.83(m, 3H), 7.91-7.95(m, 3H), 8.17(d,  
 J=8.8Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.99(d, J=4.3Hz, 1H)

実施例 1073



*N*-メトキシメチル-*N*-メチル-4-[-6-(3-トリフルオロメチル-1-  
 トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]ベンゼンスルホン

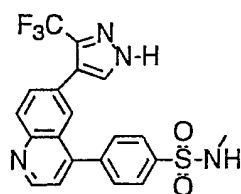
アミド

製造例 93 により得られた 6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 300mg と、*N*-メトキシメチル-*N*-メチル-4-トリ-*n*-ブチルスチナニルベンゼンスルホンアミド 200mg から実施例 1069 に記載の方法により標題化合物 120mg を無色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.90(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.72(s, 2H), 7.12-7.40(m, 16H), 7.48(s, 1H), 7.66(d, J=9.0Hz, 2H), 7.70(m, 1H), 7.88(s, 1H), 7.99(d, J=9.0Hz, 2H), 8.16(d, J=8.5Hz, 1H), 8.96(d, J=4.6Hz, 1H)

実施例 1074



*N*-メチル-4- [6- (3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル) キノリン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド

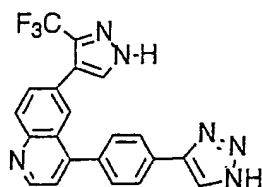
実施例 1073 により得られた *N*-メトキシメチル-*N*-メチル-4- [6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル) キノリン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド 12mg から実施例 1070 に記載の方法により標題化合物 2.2mg を無色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 2.61(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.72(s, 2H), 7.56(d, J=4.4Hz, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 2H), 7.92-7.96(m, 2H), 8.04(d, J=8.4Hz, 2H), 8.17-8.19 (m, 2H), 8.93(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 1075





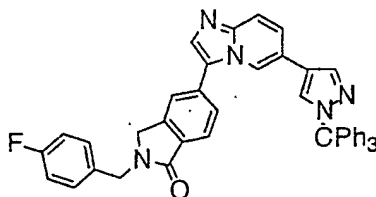
4-[4-(1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)フェニル]-6-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン

製造例93により得られた6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート460mgと、5-トリメチルシラニル-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-4-(4-トリ-n-ブチルスタナニルフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール400mgから実施例1069の方法により得られた6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-{4-[5-トリメチルシラニル-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]フェニル}キノリン520mg、フッ化カリウム70mg、濃塩酸5mLの混合物を室温で20分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により中和し、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水により洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し標題化合物32mgを無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 7.53(d, J=4.4Hz, 1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 2H), 7.90(dd, J=2.0, 8.5Hz, 1H), 8.02-8.06(m, 3H), 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 8.15(d, J=8.5Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.89(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例1076



2-(4-フルオロベンジル)-5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロイソ

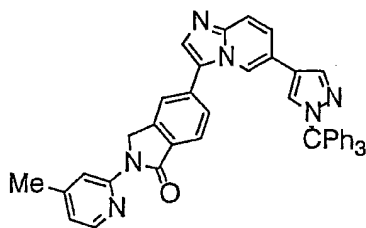
インドール-1-オン

3-ブロモ-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例292化合物)95mg、2-(4-フルオロベンジル)-5-トリブチルスタニル-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン(製造例464化合物)100mgから実施例21と同様の反応により、標題化合物9.3mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.35(s, 2H), 4.83(s, 2H), 7.05(t, J=8.8Hz, 2H), 7.18(m, 6H), 7.32(m, 12H), 7.58(m, 2H), 7.66(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.69(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.84(d, J=1.2Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 8.36(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 実施例1077



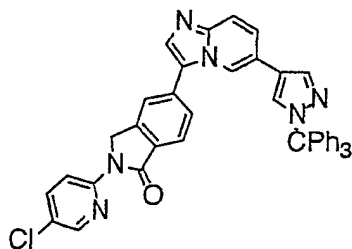
2-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-[6-(1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

3-ブロモ-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例292化合物)148mg、2-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-トリブチルスタニル-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン(製造例465化合物)150mgから実施例21と同様の反応により、標題化合物49mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.45(s, 3H), 5.18(s, 2H), 6.94(dd, J=4.8, 0.8Hz, 1H), 7.14-7.40(m, 16H), 7.61(s, 1H), 7.69(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.88(d, J=0.4Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 8.28(d, J=5.2Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.53(d, J=0.4Hz, 1H)

## 実施例 1078



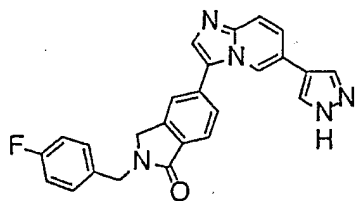
2-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

3-ブロモ-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例292化合物)190mg、2-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-トリブチルスタニル-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン(製造例466化合物)200mgから実施例21と同様の反応により、標題化合物50mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 5.15(s, 2H), 7.14-7.40(m, 16H), 7.47(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.69(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.07(d, J=7.6Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.69(d, J=8.8Hz, 1H)

## 実施例 1079



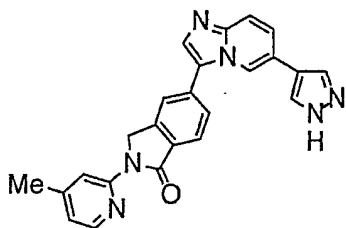
2-(4-フルオロベンジル)-5-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

実施例80と同様の方法で、2-(4-フルオロベンジル)-5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イ

ル] - 2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン (実施例 1076 化合物) 9 mg から、標題化合物 2.4 mg を白色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 424(MH<sup>+</sup>)

実施例 1080



2-(4-メチルピリジン-2-イル) - 5-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル] - 2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

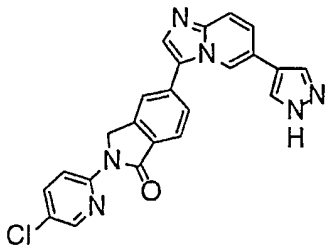
実施例 80 と同様の方法で、2-(4-メチルピリジン-2-イル) - 5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル] - 2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン (実施例 1077 化合物) 47 mg から、標題化合物 22 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 5.20(s, 2H), 7.04(d, J=4.8Hz, 1H), 7.66(d, J=9.2Hz, 1H), 7.73(d, J=9.2Hz, 1H), 7.84-7.98(m, 3H), 8.07(m, 2H), 8.31(m, 2H), 8.41(s, 1H), 8.77(s, 1H), 13.02(brs, 1H)

MS m/e (ESI) 407(MH<sup>+</sup>)

実施例 1081



2-(5-クロロピリジン-2-イル) - 5-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル] - 2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

ールー１－オン

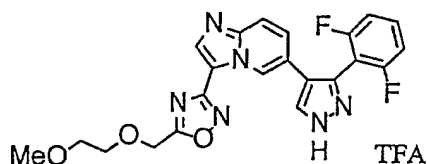
実施例 80 と同様の方法で、2-（5-クロロピリジン-2-イル）-5-〔6-（1-トリチル-1*H*-ピラゾール-4-イル）イミダゾ〔1, 2-*a*〕ピリジン-3-イル〕-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン（実施例 1078 化合物）47mg から、標題化合物 15mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 5.20(s, 2H), 7.68(d, J=9.2Hz, 1H), 7.75(d, J=9.2Hz, 1H), 7.91(m, 2H), 7.98(d, J=8.4, 1H), 8.05(m, 1H), 8.11(s, 1H), 8.20(brs, 2H), 8.53(m, 1H), 8.62(d, J=8.8Hz, 1H), 8.79(d, J=0.8Hz, 1H), 13.08(brs, 1H)

MS m/e (ESI) 427(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 1082



6-〔3-（2, 6-ジフルオロフェニル）-1*H*-4-ピラゾリル〕-3-〔5-（2-メトキシエトキシメチル）-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル〕イミダゾ〔1, 2-*a*〕ピリジン・トリフルオロ酢酸塩

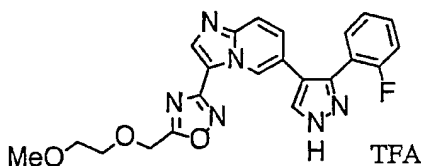
製造例 468 で得られた 6-ブromo-3-〔5-（2-メトキシエトキシメチル）-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル〕-イミダゾ〔1, 2-*a*〕ピリジン 60mg と 3-（2, 6-ジフルオロフェニル）-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 211 化合物）158mg を 1, 2-ジメトキシエタンを溶媒に用いて実施例 29 と同様のカップリング反応を行った。引き続き、実施例 68 と同様にしてトリチル基の脱保護反応に付し、高速液体クロマトグラフィー（WAKO PAK ODS カラム、溶媒：水／アセトニトリル／0.1% トリフルオロ酢酸）で精製して、標題化合物 29mg（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.24(s, 3H), 3.48-3.54(m, 2H), 3.68-3.75(m, 2H), 4.88(s, 2H), 7.14-7.30(m, 2H), 7.48-7.64(m, 3H), 7.81(d, J=9.2Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.34-8.50(m, 1H), 8.83(brs, 1H)

MS m/e (ESI) 453 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 1083

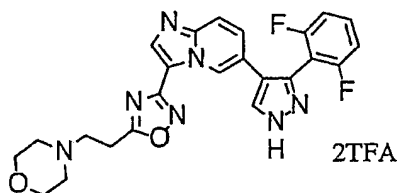


6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(2-メトキシエトキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・トリフルオロ酢酸塩

実施例 1082 と同様にして 6-ブロモ-3-[5-(2-メトキシエトキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 468 化合物) 60mg と 3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 197 化合物) 152mg から標題化合物 12mg (無色結晶) を得た。

MS m/e (ESI) 435 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 1084



6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(2-モルホリン-4-イルエチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1082 と同様にして 6-ブロモ-3-[5-(2-モルホリン-4-イルエチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 469 化合物) 50mg と 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 211 化合物) 125m

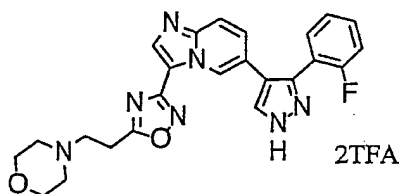
g から標題化合物 30 mg (無色結晶) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 3.00-3.33(m, 4H), 3.40-3.59(m, 2H), 3.61-3.76(m, 2H), 3.81-4.20(m, 4H), 7.15-7.28(m, 2H), 7.49-7.66(m, 3H), 7.84(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.28(s, 1H), 8.35(brs, 1H), 8.83(s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 478 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 1085

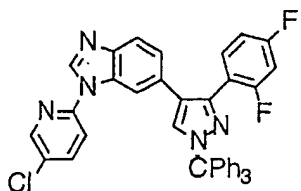


6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(2-モルホリン-4-イルエチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1082 と同様にして 6-ブロモ-3-[5-(2-モルホリン-4-イルエチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 469 化合物) 50 mg と 3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 197 化合物) 120 mg から標題化合物 15 mg (無色結晶) を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 460 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 1086



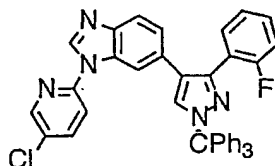
1-(5-クロロピリジン-2-イル)-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(2-モルホリン-4-イルエチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

ル) - 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] - 1*H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール  
6-ブromo-1-(5-クロロピリジン-2-イル) - 1*H*-ベンゾ [*d*] イミダ  
ゾール (製造例 473 化合物) 70 mg と 3-(2,4-ジフルオロフェニル) -  
1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 172 化合物) 320 mg  
から実施例 29 と同様の反応により、標題化合物 114 mg を淡紫色アモルファス  
として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.80(td, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 6.89-6.94(m, 1H), 7.18(d, J=8.5Hz, 1H), 7.23(dd, J=8.5,  
1.6Hz, 1H), 7.25-7.38(m, 15H), 7.41-7.46(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.67(d, J=1.6Hz, 1H), 7.72  
(d, J=8.4Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 8.41(d, J=2.6Hz, 1H), 8.46(s, 1H)

実施例 1087



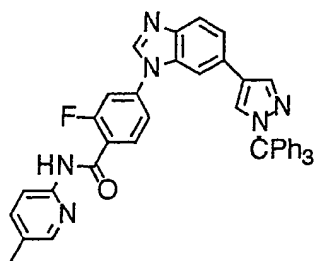
1-(5-クロロピリジン-2-イル) - 6-[3-(2-フルオロフェニル) -  
1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] - 1*H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール  
6-ブromo-1-(5-クロロピリジン-2-イル) - 1*H*-ベンゾ [*d*] イミダ  
ゾール (製造例 473 化合物) 70 mg と 3-(2-フルオロフェニル) - 1-ト  
リチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 197 化合物) 132 mg から実  
施例 29 と同様の反応により、標題化合物 107 mg を淡紫色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.05(td, J=9.0, 1.2Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.6, 0.6Hz, 1H), 7.18(td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.23-  
7.31(m, 7H), 7.31-7.41(m, 10H), 7.48(td, J=7.6, 2.5Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.63(d, J=1.2Hz,  
1H), 7.66(dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.6, 0.6Hz, 1H), 8.39(dd, J=2.6, 0.6Hz, 1H),  
8.48(s, 1H)



## 実施例 1088



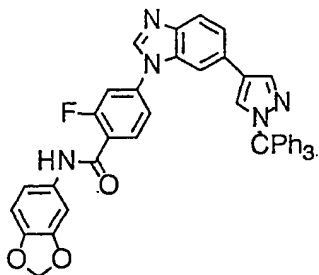
2-フルオロ-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]ベンズアミド

2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]安息香酸(実施例720化合物)100mgと2-アミノ-5-メチルピリジン42mgから、実施例477と同様の反応により、標題化合物34mgを淡桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.35(s, 3H), 7.19-7.24(m, 6H), 7.31-7.38(m, 9H), 7.43(dd, J=11.2, 2.0Hz, 1H), 7.44(dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H), 7.54(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.58-7.62(m, 2H), 7.66(d, J=0.8Hz, 1H), 7.83(d, J=8.4Hz, 1H), 7.95(d, J=0.8Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.18-8.19(m, 1H), 8.29(d, J=8.4Hz, 1H), 8.40(t, J=8.4Hz, 1H), 8.98-9.04(m, 1H)

## 実施例 1089



N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-フルオロ-4-[6-(1-

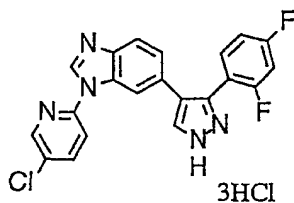
トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]  
ベンズアミド

2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]安息香酸(実施例720化合物)80mgと3,4-メチレンジオキシアニリン43mgから、実施例477と同様の反応により、標題化合物44mgを淡桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.00(s, 2H), 6.82(d, J=8.4Hz, 1H), 6.97(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.19-7.24(m, 6H), 7.31-7.38(m, 9H), 7.40(dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.43(d, J=2.0Hz, 1H), 7.44(dd, J=8.4, 1.4Hz, 1H), 7.53(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.60(d, J=1.4Hz, 1H), 7.66(d, J=0.6Hz, 1H), 7.82(d, J=8.4Hz, 1H), 7.95(d, J=0.6Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.31-8.38(m, 1H), 8.42(t, J=8.8Hz, 1H)

実施例1090



1-(5-クロロピリジン-2-イル)-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール・3塩酸塩

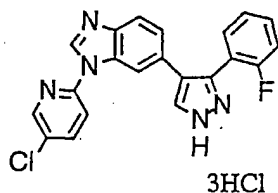
1-(5-クロロピリジン-2-イル)-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール(実施例1086化合物)114mgから実施例79と同様の反応により、標題化合物58mgを淡紫色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.21-7.27(m, 1H), 7.35(td, J=9.6, 2.4Hz, 1H), 7.45(dd, J=8.4, 1.4Hz, 1H), 7.52-7.58(m, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H), 8.10(d, J=1.4Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.27(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.49(d, J=2.4Hz, 1H), 9.51(s, 1H)

MS m/e (ESI) 408 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 1091



1-(5-クロロピリジン-2-イル) - 6-[3-(2-フルオロフェニル) - 1H-4-ピラゾリル] - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール・3塩酸塩

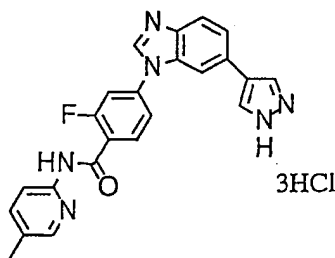
1-(5-クロロピリジン-2-イル) - 6-[3-(2-フルオロフェニル) - 1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール (実施例 1087 化合物) 107 mg から実施例 79 と同様の反応により、標題化合物 43 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.25-7.30(m, 1H), 7.33(td, J=7.6, 1.4Hz, 1H), 7.43(dd, J=8.4, 1.4Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.75(dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.8, 0.6Hz, 1H), 8.10(d, J=1.4Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.24(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 8.47(dd, J=2.8, 0.6Hz, 1H), 9.42(s, 1H)

MS m/e (ESI) 390 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 1092



2-フルオロ-N-(5-メチルピリジン-2-イル) - 4-[6-(1H-4-ピラゾリル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル] ベンズアミド・3塩酸塩

2-フルオロ-N-(5-メチルピリジン-2-イル) - 4-[6-(1-トリチル

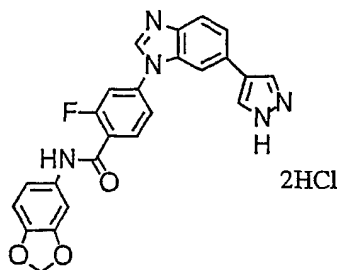
ルー 1 *H*-4-ピラゾリル) - 1 *H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-1-イル] ベンズアミド (実施例 1088 化合物) 34 mg から実施例 79 と同様の反応により、標題化合物 19 mg を淡桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ : 2.32(s, 3H), 7.78(dd, *J*=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.77-7.81(m, 1H), 7.82(dd, *J*=8.0, 2.2Hz, 1H), 7.86(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.91-7.98(m, 3H), 8.01(t, *J*=8.0Hz, 1H), 8.10(d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.21(s, 2H), 8.25-8.26(m, 1H), 9.26(brs, 1H)

MS *m/e* (ESI) 413 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 1093



*N*-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-2-フルオロ-4-[6-(1 *H*-4-ピラゾリル) - 1 *H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-1-イル] ベンズアミド・2 塩酸塩

*N*-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-2-フルオロ-4-[6-(1-トリチル-1 *H*-4-ピラゾリル) - 1 *H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-1-イル] ベンズアミド (実施例 1089 化合物) 44 mg から実施例 79 と同様の反応により、標題化合物 25 mg を淡黄色結晶として得た。

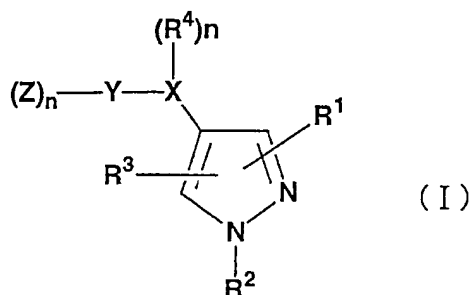
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ : 6.03(s, 2H), 6.93(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.18(dd, *J*=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.44(d, *J*=2.0Hz, 1H), 7.70-7.85(m, 4H), 7.89-7.97(m, 3H), 8.19(s, 2H), 9.09(brs, 1H)

MS *m/e* (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>)

## 請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。



式中、Xは含窒素縮合芳香族複素環基を示し  $(R^4)_n$  を置換基として有する。nは、0、1、2又は3であり、n個の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルファニル基、カルバモイル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、 $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ヘテロアリロキシ基、フェニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又はヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を示し、Xを構成する原子に結合する；

Yは、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、5ないし14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5ないし14員芳香族複素環式基、ベンゼン環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基、又は、5ないし6員芳香族複素環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基を示す。

$(Z)_n$ は、Yに結合したn個のZを示す。nは0、1、2又は3であり、Zは、各々独立して、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)ハロゲン原子、(4)水酸基、(5)ニトロ基、(6)シアノ基、(7)アジド基、(8)ホルミル基、(9)ヒドロキシアミノ基、(10)スルファモイル基、(11)グアノジノ基、(12)オキソ基、(13) $C_{2-6}$ アルケニル基、

(14)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(15)  $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシアミノ基、(16) ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(17) ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(18) 式 $-M^1-M^2-M^3$  (式中の $M^1$ および $M^2$ は、それぞれ、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CHR^5CH R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^5=CR^6-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-SO(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-CO(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^7-$ 、 $-CONR^7CHR^8-$ 、 $-CONR^7-CR^5R^6-$ 、 $-CONR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$  [前記式中の $n$ および $m$ は各々独立して0, 1, 2又は3を、示す。]、又は、(19)それぞれ置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてよい(a)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(b)  $C_{3-14}$ シクロアルキル基、(c)  $C_{4-14}$ シクロアルケニル基、(d) 5ないし14員芳香族複素環式基、もしくは(e) 4ないし14員非芳香族複素環式基から選ばれる基を、

$M^3$ は(i) 水素原子、(ii) オキソ基、(iii) ハロゲン原子、(iv) 水酸基、(v) アミノ基、(vi) シアノ基、(vii) ニトロ基、(viii) アジド基、(vii) シアノ基、(x) カルボキシル基、(xi)  $C_{1-6}$ アルキル基、(xii) ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(xiii) 水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(xiv)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(xv)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(xvi) ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(xvii) ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、(xviii)  $-OR^7$ 、(xiv)  $-NR^7R^8$ 、(xx)  $-NR^7COR^8$ 、(xxi)  $-COR^7$ 、(xxii)  $-CONR^7R^8$ 、(xxiii)  $-SOR^7$ 、(xxiv)  $-SO_2R^7$ 、(xxv)  $-NR^7SO_2R^8$ 、(xxvi)  $-SO_2NR^7R^8$ 、(xxvii) メチレンジオキシ基又は、(xxviii) エチレンジオキシ基、または、(xxviii) それぞれ置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてよい (a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、(f) フェノキシ基、(g) ヘテロアリロキシ基、

(h)  $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す。) から選ばれる基を示し、各々、環式基 Y を構成する原子に結合する。

尚、上記の置換基群 Q は、オキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された  $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化  $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基を示す。；

$R^1$  は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトロ基、(5)シアノ基、(6)ハロゲン化  $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基またはシアノ基で置換された  $C_{2-6}$ アルキル基、(8) $C_{2-6}$ アルケニル基、又は(9)式  $-L^1-L^2-L^3$  (式中、1)  $L^1$  は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CONR^8-$  [前記式中の n および m は 0, 1, 2 又は 3 を、示す。]、又は、置換基群 Q から選ばれる 4 個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b) $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c)5 ないし 14 員非芳香族複素環式基、(d) $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もしくは(e)5 ないし 14 員芳香族複素環式基、を示し、；

2)  $L^2$  は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$  [前記式中の n および m は 0, 1, 2 又は 3 を、示す。]、又は、置換基群 Q から選ばれる 4 個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{3-8}$ シク

ロアルキル基、(b)  $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もしくは(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、を示し、；

3)  $L^3$ は(i)水素原子、(ii)オキシ基、(iii)ハロゲン原子、(iv)水酸基、(v)アミノ基、(vi)シアノ基、(vii)ニトロ基、(viii)アジド基、(vii)シアノ基、(x)カルボキシル基、(xi)  $C_{1-6}$ アルキル基、(xii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(xiii)水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(xiv)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(xv)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(xvi)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(xvii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、(xviii)  $-OR^7$ 、(xiv)  $-NR^7R^8$ 、(xx)  $-NR^7COR^8$ 、(xxi)  $-COR^7$ 、(xxii)  $-CONR^7R^8$ 、(xxiii)  $-SOR^7$ 、(xxiv)  $-SO_2R^7$ 、(xxv)  $-NR^7SO_2R^8$ 、(xxvi)  $-SO_2NR^7R^8$ 、(xxvii)メチレンジオキシ基又は、(xxviii)エチレンジオキシ基、または、(xxvii)それぞれ置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、(f)フェノキシ基、(g)ヘテロアリロキシ基、(h)  $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す)で表わされる基を示す；

$R^2$ は、水素原子、又はピラゾール窒素の保護基を示す；

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル基又はハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキル基を示す。

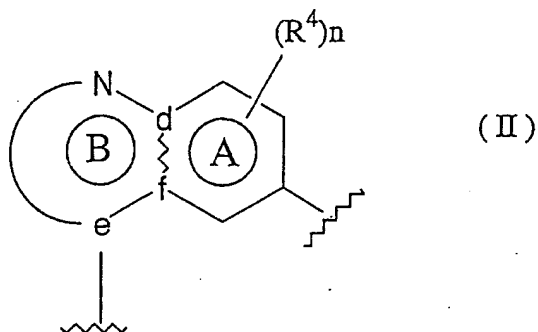
尚、上記 $R^5$ および $R^6$ は、同一又は相異なって1)水素原子、2)ハロゲン原子、3)水酸基、4)シアノ基、5)  $C_{1-6}$ アルキル基、6)ハロゲン原子、水酸基あるいはシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、7)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、8)置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよいフェニル基又は、9)置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環式基を示すか、又は10)  $R^5$ および $R^6$ は結合して一緒になって形成する $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す。

上記 $R^7$ および $R^8$ は、同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、フェニル基又は、5ないし6員



芳香族複素環式基を示す。

2. 一般式 (I) において、X が下記一般式 (II) で表わされる含窒素縮合芳香族複素環基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。



式 (II) 中、A 環と B 環は一緒になって 9 又は 10 員含窒素縮合芳香族複素環基を示し、 $(R^4)_n$  を置換基として有する。 $(R^4)_n$  は、 $n$  が、0、1 又は 2 であり、上記の置換基  $R^4$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $N, N$ -ジ  $(C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、カルバモイル基、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル基、 $N, N$ -ジ  $(C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリーール基、フェノキシ基、ヘテロアリーールオキシ基、フェニル  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基又はヘテロアリーール  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基を示し、各々、A 環及び/又は B 環を構成する原子に結合する。ただし、A 環と B 環が一緒になった 10 員含窒素縮合芳香族複素環基がキナゾリン環であり、且つ  $R^4$  がアミノ基、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) アミノ基及び/又は  $N, N$ -ジ  $(C_{1-6}$  アルキル) アミノ基である場合は、 $R^4$  はキナゾリル環の 2 位の原子には結合しない。

A 環は、6 員芳香族炭化水素環式基、又は、6 員芳香族複素環式基を示す。

B 環は、5 又は 6 員含窒素芳香族複素環式基を示し、さらに、該環は窒素原子、

酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1、2又は3個のヘテロ原子を含有していてもよい。

d、f、eは、この順に隣接し、同一又は相異なって、炭素原子又は窒素原子を示す。ただし、dとeが同時に窒素原子を示すことはなく、また、eが窒素原子を示す場合はdとfは炭素原子を示す。A環はピラゾール環の4位に結合し、B環は、eを介して一般式(I)のYに結合する。

3. 一般式(I)において、Xが、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環式基、ベンズイミダゾール環式基、キナゾリン環式基、キノリン環式基、又は2, 1-ベンズイソオキサゾール環式基、である請求項1又は2記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。

4. 一般式(II)において、置換基( $R^4$ )<sub>n</sub>は、nが0、1又は2であり、上記の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、又は $C_{1-6}$ アルコキシ基である請求項2又は3記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。

5. 一般式(I)において、Xが、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環式基、ベンズイミダゾール環式基、キナゾリン環式基、キノリン環式基、又は2, 1-ベンズイソオキサゾール環式基であり、置換基( $R^4$ )<sub>n</sub>が、nが0、1又は2であり、上記の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、Yが、 $C_{5-6}$ シクロアルキル基、 $C_{5-7}$ シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、単環又は二環の5ないし10員非芳香族複素環式基、単環又は二環の5ないし14員芳香族複素環式基、ベンゼン環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基、又は、5ないし6員芳香族複素環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基である請求項1又は2記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。

6. 一般式(I)において、 $R^2$ が水素原子、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブトキシカルボニル基又はピバロイルオ

キシメチル基であり、

$R^3$ が水素原子であり、

置換基  $(R^4)_n$  が、 $n$  が 0、1 又は 2 であり、上記の置換基  $R^4$  が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、又は、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基である請求項 4 又は 5 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。

7. 一般式 (I) において、 $X$  が、イミダゾ [1, 2- $a$ ] ピリジン環式基、ベンズイミダゾール環式基、キナゾリン環式基、キノリン環式基、又は 2, 1-ベンズイソオキサゾール環式基であり、

$Y$  が、0、1、または 2 個の窒素原子をもつ飽和あるいは環内に 1 つ二重結合をもつ 5 ないし 7 員環式基、フェニル基、単環又は二環の 5 ないし 14 員芳香族複素環式基であって、 $Y$  上の炭素原子又は窒素原子を介して  $X$  と結合し、

置換基  $(R^4)_n$  が、 $n$  が 0、1 又は 2 であり、上記の置換基  $R^4$  が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルバモイル基、又は、 $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^2$  が水素原子又はトリチル基であり、

$R^3$  が水素原子である請求項 5 又は 6 の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。

8.  $R^1$  が (1) 水素、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5)  $C_{1-6}$  アルキル基、(6)  $C_{2-6}$  アルケニル基、(7) ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、(8) 水酸基またはシアノ基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル基、(9)  $-CONR^7R^8$ 、(10)  $-NR^7R^8$ 、(11)  $-(CH_2)_mR^9$ 、(12)  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-R^9$ 、(13)  $-COOR^7$  [式中の  $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0、1、2 又は 3 を、式中の  $R^7$  および  $R^8$  は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基又は  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を示し、 $R^9$  は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、水酸基、シアノ基又はそれぞれ置換基群  $P^1$  から独立して選ばれる 4 個までの任意に基で置換されていてもよい 1)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、2)  $C_{4-8}$  シクロアルケニル基、3) フェニル基、4) 5 ないし 10 員非芳香族複素環式基、5) 5 ないし 6 員芳香族複素環式基、を示す]、又は、(14) それぞれ置換基群  $P^1$  から独立して選ばれる 3 個までの

基で、かつ置換基群 $P^2$ から独立して選ばれる1個までの基で任意に置換されていてもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b) $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、(c)5ないし10員非芳香族複素環式基、(d)フェニル基もしくは、(e)5ないし10員芳香族複素環式基を〔尚、上記の置換基群 $P^1$ は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 又は、 $-SO_2NR^7R^8$ （式中の $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す）を、置換基群 $P^2$ は $-CH_2NR^7R^8$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-O-(CH_2)_m-R^{10}$ 、 $-NR^7COR^{10}$ 、 $-NR^7COOR^{10}$ 、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、5ないし7員非芳香族複素環式基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、ヘテロアリロキシ基、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基を示す（式中の $m$ は0、1、2又は3を、 $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示し、 $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、フェニル基、5ないし10員非芳香族複素環式基、又は、5ないし6員芳香族複素環式基を示す）〕示す基である請求項5ないし7のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。

9. 一般式(I)において、 $(Z)_n$ が、Yに結合した $n$ 個のZを示し、 $n$ は0、1、2又は3であり、Zは、各々独立して、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)ハロゲン原子、(4)水酸基、(5)ニトロ基、(6)シアノ基、(7)アジド基、(8)ホルミル基、(9)ヒドロキシアミノ基、(10)スルファモイル基、(11)グアノジノ基、(12)オキソ基、(13) $C_{2-6}$ アルケニル基、(14) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(15) $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシアミノ基、(16)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(17)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(18) $C_{3-6}$ アルキニル基又は、(19)式 $-J-R^{11}$ （式中のJは、単結合、

$-(CH_2)_m-$ ,  $-CHR^5CHR^6-$ ,  $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ ,  
 $-CR^5=CR^6-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-CR^5=CR^6-CO-$ ,  $-(CH_2)_m-O-$   
 $(CH_2)_n-$ ,  $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  
 $-SO(CH_2)_m-$ ,  $-SO_2(CH_2)_m-$ ,  $-CO(CH_2)_m-$ ,  $-COO-$ ,  
 $-CONR^7-$ ,  $-CONR^7CHR^5-$ ,  $-CONR^7-CR^5R^6-$ ,  $-CONR^7-(CH_2)_m-$ ,  
 $-NR^7-$ ,  $-NR^7CO-CR^5R^6-$ ,  $-NR^7CO-CR^5R^6-CO-$ ,  
 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ ,  $-NR^7SO_2(CH_2)_m-$ ,  $-SO_2NR^7-(CH_2)_m-$ ,  
 $-SO_2NR^7-CR^5R^6-$ ,  $-NR^7CONR^8-$ ,  $-NR^7CSNR^8-$  [前記式中の  $n$  および  $m$  は各々独立して 0, 1, 2 又は 3 を、  
 $R^5$  および  $R^6$  は同一又は相異なって 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 水酸基、4) シアノ基、5)  $C_{1-6}$  アルキル基、6) ハロゲン原子、水酸基あるいはシアノ基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、7)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、8) 置換基群  $Q$  から選ばれる 3 個までの基で置換されていてもよいフェニル基、9) 置換基群  $Q$  から選ばれる 3 個までの基で置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環式基を示すか、又は 10)  $R^5$  および  $R^6$  は結合して一緒になって形成する  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を示す。  $R^7$  および  $R^8$  は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基又は  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を示す。] 基を、 $R^{11}$  は、水素、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルケニル基、フェニル基、5 ないし 6 員芳香族複素環式基、又は、5 ないし 6 員非芳香族複素環式基 (ただし、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルケニル基、フェニル基、5 ないし 6 員芳香族複素環式基、5 ないし 6 員非芳香族複素環式基は、置換基群  $P^3$  から独立して選ばれる 3 個までの置換基で、かつ置換基群  $P^4$  から独立して選ばれる 1 個までの置換基で任意に置換されていてもよい) で表される基 (尚、上記の置換基群  $P^3$  は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、ハロゲン化  $C_{2-6}$  アルケニル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $-OR^7$ 、

$-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 又は、 $-SO_2NR^7R^8$ 、（式中の $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す）を、置換基群 $P^4$ は $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、5ないし7員非芳香族複素環式基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基を示す）を示し、各々環式基 $Y$ に結合する基である請求項5ないし8のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。

10. 一般式(I)において、 $R^1$ が(1)水素、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5) $C_{1-6}$ アルキル基、(6) $C_{2-6}$ アルケニル基、(7)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(8)フェニル基、(9)5ないし6員芳香族複素環式基、(10)5ないし7員非芳香族複素環式基（ただし、(8)フェニル基、(9)5ないし6員芳香族複素環式基、(10)5ないし7員非芳香族複素環式基は、置換基群 $P^5$ から独立して選ばれる3個までの置換基で、かつ置換基群 $P^6$ から選ばれる1個までの置換基で任意に置換されていてもよい）を示す基〔置換基群 $P^5$ は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 又は、 $-SO_2NR^7R^8$ （式中の $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す）を、置換基群 $P^6$ は、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、5ないし7員非芳香族複素環式基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基を示す）であり、  
 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が水素原子である請求項5ないし9のいずれか一項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。

11. 一般式 (I) において、Xが、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン環式基であり、Yが、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、又はベンズチアゾリル基である請求項1ないし10のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。

12. 一般式 (I) において、Xが、キナゾリン環式基であり、Yが、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基である請求項1ないし10のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。

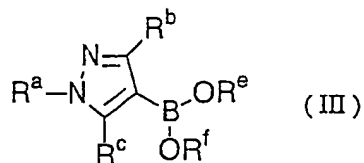
13. 一般式 (I) で表される化合物が、  
 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・塩酸塩、  
 6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、  
 6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、  
 3-(5-シクロプロピル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) 6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、  
 6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、  
 6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、  
 3-(5-シクロプロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・塩酸塩、  
 3-(5-シクロプロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)

-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ  
 [1,2-*a*]ピリジン・3塩酸塩、3-(5-シクロプロピル-[1,2,4]  
 オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニ  
 ル)-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン・3塩酸塩、3-  
 (5-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-  
 (2-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ [1,2-*a*]  
 ピリジン・3塩酸塩、6-[3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェ  
 ニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(5-シクロプロピル-[1,2,4]オ  
 キサジアゾール-3-イル)-イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン・3塩酸塩、3-  
 (5-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-  
 (2,6-ジフルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ [1,2-  
 -*a*]ピリジン・3塩酸塩、6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1*H*-  
 4-ピラゾリル]-3-(5-ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾー  
 ル-3-イル)-イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン・3塩酸塩、3-(5-ジフル  
 オロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-6-[3-(2-フル  
 オロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン・  
 3塩酸塩、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]  
 -3-(5-ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-  
 イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン・3塩酸塩、*N*1-[(1*S*)-2-(4-フル  
 オロフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2-フルオロ-4-[6-(1  
*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・  
 塩酸塩、*N*1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-4-[6-(1  
*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・  
 塩酸塩、*N*1-(5-クロロ-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1  
*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・  
 2塩酸塩、*N*1-(4-メチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1  
*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン-3-イル]ベンズアミド・  
 2塩酸塩、*N*1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-4-[6-(1



*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・塩酸塩、*N*1-(5-ビニル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・2 塩酸塩、*N*1-(5-エチル-2-ピリジル)-2-フルオロ-4-[6-(1-*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・2 塩酸塩、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-*H*-4-ピラゾリル]-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル] キナゾリン・2 塩酸塩、6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル) キナゾリン、6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル) キナゾリン、4-(5-シクロプロピル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル)-6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-*H*-ピラゾール-4-イル] キナゾリン、4-(5-シクロプロピル [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル)-6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-*H*-ピラゾール-4-イル] キナゾリン、6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-*H*-ピラゾール-4-イル]-4-(5-メトキシ [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) キナゾリン、6-(1-*H*-ピラゾール-4-イル)-4-(4-*m*-トリルピペラジン-1-イル)-キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩、4-[4-(3-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-(1-*H*-ピラゾール-4-イル) キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩、及び、4-[4-(3-シクロプロピルスルホニルフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-(1-*H*-ピラゾール-4-イル) キナゾリン・3トリフルオロ酢酸塩、から選ばれた一種である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物。

14. 請求項 1 ないし 13 に記載される一般式 (I) で表される化合物を合成するのに有用な下記一般式(III)で表される化合物。



式中、 $R^a$ は、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、 $t$ -ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリルエトキシシリル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、又は、ピバロイルオキシメチル基を示す。

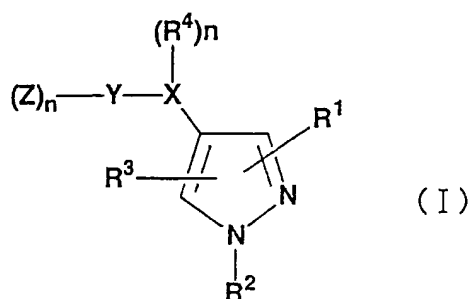
$R^b$ は、(1)塩素、(2)ニトロ基、(3)シアノ基、(4) $C_{1-6}$ アルキル基、(5) $C_{2-6}$ アルケニル基、(6)3個までのフッ素原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(8)カルボン酸 $C_{1-3}$ アルキルエステル基、又は、(9)式 $-W-R^{b1}$ （式中の $W$ は、置換基群 $Q^7$ から選ばれる3個までの置換基で任意に置換されていてもよい、1)フェニル基、2)5ないし6員芳香族複素環式基、又は、3)5ないし6員非芳香族複素環式基を示し、 $R^{b1}$ は、(i)水素原子、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v) $C_{2-6}$ アルケニル基、(vi) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(viii) $C_{1-3}$ アルコキシ $C_{1-3}$ アルキルオキシ基、(vii)各々、前記の置換基群 $Q^7$ から選ばれる基を3個まで有してもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(c)5ないし7員非芳香族複素環式基、(d)フェニル基、(e)5ないし6員芳香族複素環式基、(f)フェノキシ基、(g)ヘテロアリロキシ基、(h) $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す)で表せる基を示す。

尚、 $Q^7$ は、(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ基、(3)シアノ基、(4) $C_{1-6}$ アルキル基、(5) $C_{2-6}$ アルケニル基、(6)3個までのフッ素原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(8)カルボン酸 $C_{1-3}$ アルキルエステル基を示す。

$R^e$ および $R^f$ は、それぞれ水素原子、 $C_{1-3}$ アルキル基を表すか、あるいは、 $R^e$ と $R^f$ が一緒になって形成するプロピレン鎖、あるいは、テトラメチルエチレン鎖を表し、ホウ素原子、酸素原子とともに環状ホウ酸エステルを形成する。

$R^c$ は、水素原子あるいは、 $C_{1-3}$ アルキル基を示す。

15. 下記一般式(I)で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物、および薬理学上許容される担体含有してなる医薬組成物。



式中、Xは含窒素縮合芳香族複素環基を示し $(R^4)_n$ を置換基として有する。nは、0、1、2又は3であり、n個の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルファニル基、カルバモイル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ヘテロアリロキシ基、フェニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又はヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を示し、Xを構成する原子に結合する；

Yは、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、5ないし14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5ないし14員芳香族複素環式基、ベンゼン環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基、又は、5ないし6員芳香族複素環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基を示す。

$(Z)_n$ は、Yに結合したn個のZを示す。nは0、1、2又は3であり、Zは、各々独立して、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)ハロゲン原子、(4)水酸基、(5)ニトロ基、(6)シアノ基、(7)アジド基、(8)ホルミル基、(9)ヒドロキシアミノ基、(10)スルファモイル基、(11)グアノジノ基、(12)オキシ基、(13) $C_{2-6}$ アルケニル基、(14) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(15) $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシアミノ基、(16)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(17)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(18)式 $-M^1-M^2-M^3$  (式中の $M^1$ および $M^2$ は、それぞれ、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CHR^5CH$

$R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^5=CR^6-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-SO(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-CO(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^7-$ 、 $-CONR^7CHR^8-$ 、 $-CONR^7-CR^5R^6-$ 、 $-CONR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$ 〔前記式中の $n$ および $m$ は各々独立して0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、(19)それぞれ置換基群 $Q$ から選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(b)  $C_{3-14}$ シクロアルキル基、(c)  $C_{4-14}$ シクロアルケニル基、(d) 5ないし14員芳香族複素環式基、もしくは(e) 4ないし14員非芳香族複素環式基から選ばれる基を、

$M^3$ は(i) 水素原子、(ii) オキソ基、(iii) ハロゲン原子、(iv) 水酸基、(v) アミノ基、(vi) シアノ基、(vii) ニトロ基、(viii) アジド基、(viii) シアノ基、(x) カルボキシル基、(xi)  $C_{1-6}$ アルキル基、(xii) ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(xiii) 水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(xiv)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(xv)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(xvi) ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(xvii) ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、(xviii)  $-OR^7$ 、(xiv)  $-NR^7R^8$ 、(xx)  $-NR^7COR^8$ 、(xxi)  $-COR^7$ 、(xxii)  $-CONR^7R^8$ 、(xxiii)  $-SOR^7$ 、(xxiv)  $-SO_2R^7$ 、(xxv)  $-NR^7SO_2R^8$ 、(xxvi)  $-SO_2NR^7R^8$ 、(xxvii) メチレンジオキシ基又は、(xxviii) エチレンジオキシ基、または、(xxiv) それぞれ置換基群 $Q$ から選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、(f) フェノキシ基、(g) ヘテロアリロキシ基、(h)  $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す。) で表わされる基を示し、各々、環式基 $Y$ を構成する原子に結合する。

尚、上記の置換基群 $Q$ は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ

基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基〔式中の $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す〕を示す。；

$R^1$ は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトロ基、(5)シアノ基、(6)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基またはシアノ基で置換された $C_{2-6}$ アルキル基、(8) $C_{2-6}$ アルケニル基、又は(9)式 $-L^1-L^2-L^3$ （式中、1)  $L^1$ は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 〔前記式中の $n$ および $m$ は0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b) $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c)5ないし14員非芳香族複素環式基、(d) $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もしくは(e)5ないし14員芳香族複素環式基、を示し、；2)  $L^2$ は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$ 〔前記式中の $n$ および $m$ は0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b) $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c)5ないし14員非芳香族複素環式基、(d) $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もし

くは(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、を示し、;

3)  $L^3$ は(i)水素原子、(ii)オキソ基、(iii)ハロゲン原子、(iv)水酸基、(v)アミノ基、(vi)シアノ基、(vii)ニトロ基、(viii)アジド基、(vii)シアノ基、(x)カルボキシル基、(xi)  $C_{1-6}$ アルキル基、(xii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(xiii)水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(xiv)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(xv)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(xvi)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(xvii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、(xviii)  $-OR^7$ 、(xviii)  $-NR^7R^8$ 、(xx)  $-NR^7COR^8$ 、(xxi)  $-COR^7$ 、(xxii)  $-CONR^7R^8$ 、(xxiii)  $-SOR^7$ 、(xxiv)  $-SO_2R^7$ 、(xxv)  $-NR^7SO_2R^8$ 、(xxvi)  $-SO_2NR^7R^8$ 、(xxvii)メチレンジオキシ基又は、(xxviii)エチレンジオキシ基、または、(xxviii)それぞれ置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、(f)フェノキシ基、(g)ヘテロアリロキシ基、(h)  $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す)で表わされる基を示す;

$R^2$ は、水素原子を示す;

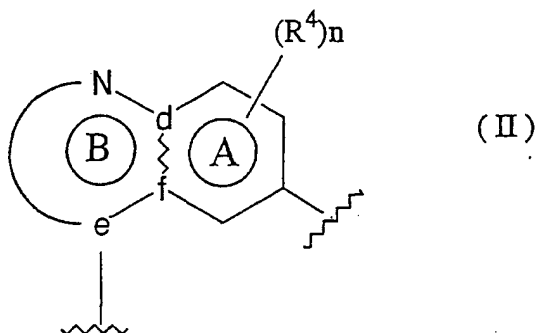
$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル基又はハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキル基を示す。

尚、上記 $R^5$ および $R^6$ は、同一又は相異なって1)水素原子、2)ハロゲン原子、3)水酸基、4)シアノ基、5)  $C_{1-6}$ アルキル基、6)ハロゲン原子、水酸基あるいはシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、7)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、8)置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよいフェニル基又は、9)置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環式基を示すか、又は10)  $R^5$ および $R^6$ は結合して一緒になって形成する $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す。

上記 $R^7$ および $R^8$ は、同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基、フェニル基又は、5ないし6員芳香族複素環式基を示す。

16. 前記一般式(I)において、Xが下記一般式(II)で表わされる含窒素縮合

芳香族複素環基である請求項 15 記載の医薬組成物。



式 (II) 中、A 環と B 環は一緒になって 9 又は 10 員含窒素縮合芳香族複素環基を示し、 $(R^4)_n$  を置換基として有する。 $(R^4)_n$  は、 $n$  が、0、1 又は 2 であり、上記の置換基  $R^4$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $N, N$ -ジ  $(C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、カルバモイル基、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル基、 $N, N$ -ジ  $(C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、フェニル  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基又はヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基を示し、各々、A 環及び/又は B 環を構成する原子に結合する。ただし、A 環と B 環が一緒になった 10 員含窒素縮合芳香族複素環基がキナゾリン環であり、且つ  $R^4$  がアミノ基、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) アミノ基及び/又は  $N, N$ -ジ  $(C_{1-6}$  アルキル) アミノ基である場合は、 $R^4$  はキナゾリル環の 2 位の原子には結合しない。

A 環は、6 員芳香族炭化水素環式基、又は、6 員芳香族複素環式基を示す。

B 環は、5 又は 6 員含窒素芳香族複素環式基を示し、さらに、該環は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有していてもよい。

d、f、e は、この順に隣接し、同一又は相異なって、炭素原子又は窒素原子を示す。ただし、d と e が同時に窒素原子を示すことはなく、また、e が窒素原子を示す

す場合は d と f は炭素原子を示す。A 環はピラゾール環の 4 位に結合し、B 環は、e を介して一般式 (I) の Y に結合する。

17. S T A T 6 活性化阻害剤である請求項 15 又は 16 記載の医薬組成物。

18. I L - 4 及び/又は I L - 13 のシグナル伝達阻害剤である請求項 15 又は 16 記載の医薬組成物。

19. アレルギー性疾患の予防・治療剤である請求項 15 ないし 18 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

20. アレルギー性鼻炎の予防・治療剤である請求項 15 ないし 18 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

21. 気管支喘息の予防・治療剤である請求項 15 ないし 18 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

22. アトピー性皮膚炎の予防・治療剤である請求項 15 ないし 18 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

23. 花粉症、消化器アレルギー、蕁麻疹、過敏性肺臓炎、肺アスペルギルス症、好酸球白血病、寄生虫感染症、好酸球性増多症候群、好酸球性肺炎、及び/又は好酸球性胃腸炎の予防・治療剤である請求項 15 ないし 18 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

24. アレルギー性体質改善剤である請求項 15 ないし 18 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

25. 自己免疫疾患、全身性エリマトーデス、ウイルス感染症、バクテリア感染症、肥満、過食症、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の予防・治療剤である請求項 15 又は 16 記載の医薬組成物。

26. 前記一般式 (I) で表わされる請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、(a) S T A T 6 活性化阻害作用、及び/又は (b) I L - 4 及び/又は I L - 13 のシグナル伝達阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

27. 前記一般式 (I) で表わされる請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を、(a) S T A T 6



活性化阻害作用、及び/又は(b) IL-4及び/又はIL-13のシグナル伝達阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いること。

28. 一般式(I)で表わされる請求項1ないし13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、アレルギー性疾患を予防・治療する方法。

29. 一般式(I)で表わされる請求項1ないし13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を、アレルギー性疾患の予防・治療剤の製造に用いること。

30. 一般式(I)で表わされる請求項1ないし13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、自己免疫疾患、全身性エリマトーデス、ウイルス感染症、バクテリア感染症、肥満、過食症、悪性腫瘍または後天性免疫不全症候群(AIDS)を予防・治療する方法。

31. 一般式(I)で表わされる請求項1ないし13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を、自己免疫疾患、全身性エリマトーデス、ウイルス感染症、バクテリア感染症、肥満、過食症、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群(AIDS)の予防・治療剤の製造に用いること。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04156

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 401/14, 403/04, 409/14, 413/04, 471/04, C07F5/02, A61K31/4155, 4184, 423, 437, 4439, 4709, 4725, 496, 517, 5377, 5415, 551, A61P1/04, 3/04, 11/00, 17/00, 31/04, 31/12, 31/18, 33/00, 35/00, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 401/14, 403/04, 409/14, 413/04, 471/04, C07F5/02, A61K31/4155, 4184, 423, 437, 4439, 4709, 4725, 496, 517, 5377, 5415, 551, A61P1/04, 3/04, 11/00, 17/00, 31/04, 31/12, 31/18, 33/00, 35/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	JP 2001-139575 A (Fujisawa Pharm. Co., Ltd.), 22 May, 2001 (22.05.01), (Family: none)	1,15,17-25, 27,29,31
X	EP 791594 A2 (Boehringer Ingelheim Pharm. Inc.), 27 August, 1997 (27.08.97), & CA 2196136 A & JP 9-301976 A	1,15,17,18, 25,27,31
P,X	WO 01/62979 A2 (CV Therapeutics Inc.), 30 August, 2001 (30.08.01), & US 2002012946 A	1,2,4,15,16
X	WO 00/78778 A2 (CV Therapeutics Inc.), 28 December, 2000 (28.12.00), & US 6214807 A & EP 1192169 A2 & NO 2001006351 A	1,2,4,15,16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 09 July, 2002 (09.07.02)	Date of mailing of the international search report 23 July, 2002 (23.07.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04156

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 656359 A1 (Sterling Winthrop Inc.), 07 June, 1995 (07.06.95), & US 5554620 A & CA 2131966 A & AU 9472940 A & HU 68530 A & JP 7-179462 A & US 5631264 A	1, 15
X	JP 58-41897 A (Yamasa Shoyu Co., Ltd.), 11 March, 1983 (11.03.83), (Family: none)	1, 15-25, 27, 29, 31
X	Magn. Reson. Chem., (1996), 34(4), p.318-23	1
X	Chemical Abstracts, Vol.120, abs.No.54498	1, 3, 5-10
X	Chemical Abstracts, Vol.119, abs.No.8730	1
X	Chemical Abstracts, Vol.117, abs.No.13117	1
X	Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem., (1992), 66(1-4), pages 29 to 35	1
X	Tetrahedron Lett. (1991), 32(50), p.7415-8	1
X	Indian J. Chem., Sect. B, (1991), 30B(3), p.371-4	1, 15, 17, 23, 25, 27, 31
X	Chemical Abstracts, Vol.114, abs.No.207112	1, 15, 17, 23, 25, 27, 31
X	Chem. Pharm. Bull., (1990), 38(7), p.2018-9	1
P, A	WO 02/14321 A1 (The Regents of the University of California), 21 February, 2002 (21.02.02), (Family: none)	1-25, 27, 29, 31
A	JP 2000-229959 A (Sumitomo Pharm. Co., Ltd.), 22 August, 2000 (22.08.00), (Family: none)	1-25, 27, 29, 31
A	JP 11-116481 A (Sumitomo Pharm. Co., Ltd.), 27 April, 1999 (27.04.99), (Family: none)	1-25, 27, 29, 31
A	JP 11-106340 A (Sumitomo Pharm. Co., Ltd.), 20 April, 1999 (20.04.99), (Family: none)	1-25, 27, 29, 31
A	JP 11-29475 A (Sumitomo Pharm. Co., Ltd.), 02 February, 1999 (02.02.99), (Family: none)	1-25, 27, 29, 31

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04156

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-175965 A (Sumitomo Pharm. Co., Ltd.), 30 June, 1998 (30.06.98), (Family: none)	1-25, 27, 29, 31
A	JP 10-175964 A (Sumitomo Pharm. Co., Ltd.), 30 June, 1998 (30.06.98), (Family: none)	1-25, 27, 29, 31

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04156

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26, 28, 30  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 26, 28, and 30 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04156

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 35/02, 37/02, 37/08, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 35/02, 37/02, 37/08, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/04156

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D401/04, 401/14, 403/04, 409/14, 413/04, 471/04, C07F5/02, A61K31/4155, 4184, 423, 437, 4439, 4709, 4725, 496, 517, 5377, 5415, 551, A61P1/04, 3/04, 11/00, 17/00, 31/04, 31/12, 31/18, 33/00, 35/00, 35/02, 37/02, 37/08, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D401/04, 401/14, 403/04, 409/14, 413/04, 471/04, C07F5/02, A61K31/4155, 4184, 423, 437, 4439, 4709, 4725, 496, 517, 5377, 5415, 551, A61P1/04, 3/04, 11/00, 17/00, 31/04, 31/12, 31/18, 33/00, 35/00, 35/02, 37/02, 37/08, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP 2001-139575 A (FUJISAWA PHARM. CO., LTD.) 2001.05.22 (ファミリーなし)	1, 15, 17-25, 27, 29, 31
X	EP 791594 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARM. INC.) 1997.08.27 & CA 2196136 A & JP 9-301976 A	1, 15, 17, 18, 25, 27, 31
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 09.07.02	国際調査報告の発送日 23.07.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保	4 P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 01/62979 A2(CV THERAPEUTICS INC.) 2001.08.30 & US 2002012946 A	1, 2, 4, 15, 16
X	WO 00/78778 A2(CV THERAPEUTICS INC.) 2000.12.28 & US 6214807 A & EP 1192169 A2 & NO 2001006351 A	1, 2, 4, 15, 16
X	EP 656359 A1(STERLING WINTHROP INC.) 1995.06.07 & US 5554620 A & CA 2131966 A & AU 9472940 A & HU 68530 A & JP 7-179462 A & US 5631264 A	1, 15
X	JP 58-41897 A(YAMASA SHOYU CO., LTD.) 1983.03.11 (ファミリーなし)	1, 15-25, 27, 29, 31
X	Magn. Reson. Chem., (1996), 34(4), p. 318-23	1
X	Chemical Abstracts, vol. 120, abs. no. 54498	1, 3, 5-10
X	Chemical Abstracts, vol. 119, abs. no. 8730	1
X	Chemical Abstracts, vol. 117, abs. no. 13117	1
X	Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem., (1992), 66(1-4), p. 29-35	1
X	Tetrahedron Lett. (1991), 32(50), p. 7415-8	1
X	Indian J. Chem., Sect. B, (1991), 30B(3), p. 371-4	1, 15, 17, 23, 25, 27, 31
X	Chemical Abstracts, vol. 114, abs. no. 207112	1, 15, 17, 23, 25, 27, 31
X	Chem. Pharm. Bull., (1990), 38(7), p. 2018-9	1
PA	WO 02/14321 A1(THE REAGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 2002.02.21 (ファミリーなし)	1-25, 27, 29, 31
A	JP 2000-229959 A(SUMITOMO PHARM. CO., LTD.) 2000.08.22 (ファミリーなし)	1-25, 27, 29, 31
A	JP 11-116481 A(SUMITOMO PHARM. CO., LTD.) 1999.04.27 (ファミリーなし)	1-25, 27, 29, 31
A	JP 11-106340 A(SUMITOMO PHARM. CO., LTD.) 1999.04.20 (ファミリーなし)	1-25, 27, 29, 31



C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-29475 A(SUMITOMO PHARM. CO., LTD.) 1999. 02. 02 (ファミリーなし)	1-25, 27, 29, 31
A	JP 10-175965 A(SUMITOMO PHARM. CO., LTD.) 1998. 06. 30 (ファミリーなし)	1-25, 27, 29, 31
A	JP 10-175964 A(SUMITOMO PHARM. CO., LTD.) 1998. 06. 30 (ファミリーなし)	1-25, 27, 29, 31

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 26, 28, 30 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 26, 28, 30 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみにについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。